

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Lončar**

**TRUDNOĆA I POROĐAJ UZ GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

**Diplomski rad  
Akademska godina 2014./2015.**

**Mentor: prof. prim. dr. sc. Damir Roje**

**Split, srpanj 2015.**

*Veliku zahvalnost upućujem svom mentoru prof.prim.dr.sc. Damiru Roji na nesebičnoj pomoći, savjetima i uputama pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se i svojoj obitelji, koja me usmjeravala i bodrila na životnom i intelektualnom putu.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
1.1. Fiziološke prilagodbe u trudnoći	2
1.1.1. Prijenos glukoze kroz hemokorijalnoendotelnu membranu	2
1.1.2. Povećana periferna rezistencija na inzulin u fiziološkoj trudnoći	3
1.2. Fetalni rast	4
1.2.1. Fiziologija fetalnog rasta	4
1.2.2. Ocjena fetalnog rasta	5
1.2.2.1. Visina fundusa i udaljenost fundus-simfiza	5
1.2.2.2. Ultrazvuk u praćenju fetalnog rasta	5
1.2.2.3. Biometrija prvog tromjesečja	6
1.2.2.4. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja	6
1.2.2.5. Procjena fetalne mase	6
1.2.2.6. Ostali ultrazvučni čimbenici udruženi s poremetnjama fetalnog rasta	6
1.2.3. Porodajna masa kao kriterij ocjene rasta	7
1.2.4. Porodajna masa u odnosu na dob trudnoće	7
1.2.5. Ponderalni indeks	7
1.3. Intrauterini zastoj rasta (IUZR)	8
1.3.1. Simetrični IUZR	8
1.3.2. Asimetrični IUZR	8
1.4. Ubrzani fetalni rast	9
1.5. Pretilost kao javno zdravstveni problem	9
1.6. Diabetes mellitus	10
1.6.1. Inzulin ovisni diabetes mellitus (tip 1.)	11
1.6.2. O inzulinu neovisni diabetes mellitus (tip 2.)	11
1.6.3. Ostali oblici diabetes mellitusa	12
1.7. Metabolički sindrom	12
1.8. Gestacijski dijabetes	13
1.8.1. Definicija gestacijskog dijabetesa	13
1.8.2. Povijesni prikaz poimanja gestacijskog dijabetesa	13
1.8.3. Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes	13

1.8.3.1. Kriteriji za gestacijski dijabetes prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO).....	14
1.8.3.2. HAPO studija i kriteriji za gestacijski dijabetes.....	14
1.8.3.3. Usporedba SZO i HAPO kriterija za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa.....	15
1.8.4. Postupnik obrade trudnica s gestacijskim dijabetesom.....	15
1.8.5. Smisao liječenja gestacijskog dijabetesa.....	16
1.8.5.1. Protokol prehrane kod gestacijskog dijabetesa - ADA dijeta.....	16
1.8.5.2. Liječenje gestacijskog dijabetesa inzulinom.....	17
1.8.5.3. Ostali načini liječenja gestacijskog dijabetesa.....	17
1.8.6. Porodaj trudnica s gestacijskim dijabetesom.....	18
1.8.7. Novorođenče majke s gestacijskim dijabetesom.....	18
1.8.8. Kasniji zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom.....	19
1.8.8.1. Fetalno programiranje.....	19
1.8.8.2. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom kroz djetinjstvo.....	20
1.8.8.3. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom u pubertetu i adolescenciji.....	20
1.8.8.4. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom u odrasloj dobi.....	20
1.8.8.5. Transgeneracijski prijenos zdravstvenih rizika iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom.....	21
1.9.1. Babinjača nakon trudnoće s gestacijskim dijabetesom.....	21
1.9.2. Postupak s majkom nakon babinja i trudnoće s gestacijskim dijabetesom...	21
1.9.3. Globalni pogled na gestacijski dijabetes kao javno-zdravstveni problem....	22
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>23</b>
<b>3. ISPITANICE I POSTUPCI.....</b>	<b>25</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>28</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>38</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>43</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>45</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>50</b>

<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>52</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>55</b>

## **1. UVOD**

## **1.1. FIZIOLOŠKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI**

Tijekom trudnoće buduća majka doživljava niz psiholoških i fizioloških promjena koje omogućuju prilagodbu njezina organizma trudnoći, rast i razvoj djeteta, pripremu za porođaj i tijek porođaja i dojenje. Krvotvorni sustav trudnice prilagođuje volumen krvi, sastav plazme i stvaranje krvotvornih stanica potrebama trudnoće. Volumen cirkulirajuće krvi raste, koagulabilnost krvi je povećana, fibrinoliza usporena. Bitna uloga bubrega je zadržavanje natrijeva iona u količini nužnoj za zadržavanje dovoljne količine vode koja omogućuje porast volumena krvi i izvanstanične tekućine. Hidronefroza se pojavljuje u 80-90% trudnica što pridonosi pojavi urinarnih infekcija. Funkcionalni rezidualni kapacitet pluća zbog podizanja dijafragme se smanjuje, ali se udisajni kapacitet zbog učinka progesterona povećava (1).

Trudnoća, posebno njena prva polovina, je anaboličko stanje kada majka gomila oko 3,5kg masti i oko 900g bjelancevina. Tijekom drugog tromjesečja metabolizam postaje kataboličan, iskorištava se rezervna mast i povećava rezistencija na inzulin. Po obroku, u trudnice su više vrijednosti glukoze, inzulina, slobodnih masnih kiselina i triglicerida. Nakon gladovanja, glukoza se u krvi smanjuje brže i jače no izvan trudnoće (iskorištavaju je placenta i fetus), a kapacitet za glukoneogenezu je manji (1).

### ***1.1.1. Prijenos glukoze kroz hemokorijalnoendotelnu membranu***

Osnovna funkcija posteljice jest prijenos kisika, glukoze i nekih drugih za fetus esencijalnih tvari. Transport glukoze kroz placentu se odvija u smjeru koncentracijskog gradijenta, mehanizmom poznatim kao olakšana difuzija. Podrazumijeva prijenos molekula glukoze bez potrošnje energije. Posredovan je molekulama glukoznih transportera GLUT1 i GLUT3 smještenih na sinciciotrofoblastu i i endotelu. Ti su transporteri ovisni o natriju i neovisni o inzulinu (2). Reguliraju transport fenomenom ograničenja brzine prijenosa koji je određen njihovim kapacitetom. Zato na ukupnu količinu prenesenih molekula znatno više utječe vrijeme nego vrijednost koncentracijskog gradijenta. Osim toga, značajan regulator količinskog prijenosa glukoze jest potrošak na strani fetusa (3).

### ***1.1.2. Povećana periferna rezistencija na inzulin u fiziološkoj trudnoći***

U metabolizmu ugljikohidrata sudjeluje više hormona, a to su: inzulin, hormon rasta (HGH), glukagon, glukokortikoidi, epinefrin, norepinefrin, tiroksin i drugi. Za vrijeme trudnoće dolazi do promjene u koncentraciji tih hormona, a pojavljuju se i novi hormoni: humani placentalni laktogen (HPL), korionski gonadotropin (hCG) i drugi. Glukoza prolazi kroz posteljicu olakšanom difuzijom. Fetusu treba oko 11g glukoze/kg tjelesne mase. Jednaku količinu trebaju placenta i maternica (3).

Tolerancija glukoze poboljšava se u ranoj trudnoći zbog utjecaja hCG-a, koji ima proinzulinski utjecaj. Naglim padom vrijednosti hCG-a u početku drugog tromjesečja za otprilike 90% gubi se taj učinak. Nakon dvadesetog tjedna, i dominantno utjecajem „antiinzulinskog hormona“ HPL-a, progresivno se smanjuje tolerancija glukoze. Maksimalno povišenje glukoze nakon oralnog opterećenja kasni za oko 20 minuta u usporedbi s ranom trudnoćom. Lučenje HPL-a je ovisno o veličini posteljice, a inzulinska rezistencija raste sukladno s njim. Na početku trudnoće omjer mase tkiva posteljice i embrija je 7:1 u korist posteljice, a na kraju graviditeta također 7:1 ali u korist ploda. S otprilike 25. tjedana trudnoće prestaje njegov nagli porast u odnosu na veličinu ploda. Od tada nastavlja rasti nešto sporije prateći rast posteljice do kraja trudnoće. Do otprilike 25. tjedna trudnoće fetus luči neaktivne forme inzulina, njegov razvoj i metabolizam su potpuno neovisni o inzulinu, a rast je određen drugim, najviše genetskim čimbenicima (4). Zbog toga su plodovi do tada uglavnom jednake veličine; oni koji će na porođaju biti mali, kao i oni makrosomni. Značajne razlike u brzini rasta plodova nastupaju oko 25. tjedna kada fetus počinje lučiti aktivni inzulin, što u temelju mijenja regulaciju metabolizma. Od tada inzulin i njemu slični hormoni, u kontekstu ponude glukoze fetusu, preuzimaju kontrolu metabolizma i daljnjeg rasta. To je razlog zašto se test oralne podnošljivosti glukoze (oGTT) radi između 24. i 28. tjedna trudnoće (5).

U svih se trudnica porastom inzulinske rezistencije sekrecija inzulina povećava. Ako sekrecija inzulina postane nedovoljna da prevlada inzulinsku rezistenciju, nastupa tkz. intolerancija glukoze i u trudnice se razvije gestacijski dijabetes. Metabolizam ugljikohidrata se i u zdravih trudnica kreće u smjeru dijabetesa, što znači da trudnoća sama po sebi ima dijabetogeni utjecaj (3).

U zdravih trudnica glukoza natašte pada na vrijednosti 3,3 do 3,9 mmol/l. Sniženje iznosi 10 do 20% (0,83 mmol/l). Nastaje poboljšanom utilizacijom glukoze te potrebama fetusa, uterusa i placent. Vrijednosti glukoze nakon jela u trudnica se povećavaju na 7,2 do 7,8 mmol/l, što je posljedica antiinzulinskih hormona. Srednja vrijednost razlike u amplitudi



iznosi 2,5 mmol/l. Trudnice s gestacijskim dijabetesom melitusom (GDM) imaju postprandijalnu glikemiju od 8,3 do 8,9 mmol/l zbog djelovanja placentalnih antiinzulinskih hormona, inzulinske rezistencije i zakašnjele sekrecije inzulina na nutritivne stimulanse. Srednja vrijednost razlike u amplitudi je oko 3,3 mmol/l što se odražava kroz veću fluktuaciju glukoze u krvi. Srednja vrijednost glukoze u zdravih trudnica iznosi između 5,0 do 5,6 mmol/l, kao i u negravidnih žena. U trudnica s GDM-om srednja vrijednost glukoze je 5,6 mmol/l i viša (3).

## **1.2. FETALNI RAST**

Svaki ljudski život započinje oplodjenom jajnom stanicom. Za vrijeme prenatalnog rasta tjelesna masa fetusa od oplodjene jajne stanice do samog porođaja povećava se oko šest milijardi puta pa je prenatalno razdoblje ujedno i razdoblje najintenzivnijeg rasta čovjeka. Prosječni dnevni prirast tjelesne mase ljudskog fetusa tijekom trudnoće iznosi 12,5g. Porast tjelesne mase fetusa kroz trudnoću nije ujednačen. Najintenzivniji je u zadnjem tromjesečju kada fetus ostvaruje preko dvije trećine ukupnog rasta (6).

### ***1.2.1. Fiziologija fetalnog rasta***

U rastu i razvoju fetalnog organizma razlikuju se tri faze staničnog rasta:

- a) prva faza rasta je obilježena hiperplazijom stanica. Traje od začeća do 16. tjedna trudnoće. Glavna karakteristika joj je intenzivno dijeljenje i povećanje broja stanica, pri čemu se u tkivu ili organu povećava količina DNK,
- b) u drugoj fazi, koja traje od 16. do 24. tjedna trudnoće, izmjenjuju se hiperplastični sa hipertrofičnim staničnim rastom,
- c) treća faza staničnog rasta se naziva hipertrofičnom i traje od 24. tjedna. Pojavljuje se prema sredini trudnoće, kada se smanjuje intenzitet mitotičkih dioba u organizmu fetusa, i počinje prevladavati proces rasta veličine pojedine stanice. Obilježena je povećanjem ukupne količine proteina i RNK (6).

Normalan rast fetusa prati i normalan razvoj posteljice. Posteljica također raste povećanjem broja stanica (hiperplazijom) i povećanjem volumena već stvorenih stanica (hipertrofijom). Hiperplazija traje do 34. tjedna trudnoće, a od 34. do 36. tjedna se povećava masa posteljice bez promjene količine DNK. Nakon 36. tjedna na posteljici se javljaju

regresivne promjene koje, ograničavajući transport hranjivih tvari, dovode do fiziološkog usporenja rasta fetusa (6).

### ***1.2.2. Ocjena fetalnog rasta***

Postoji više načina putem kojih se može pratiti fetalni rast. Neki od njih nisu dovoljno precizni, ali se i danas povremeno koriste u kliničkoj praksi (6).

#### ***1.2.2.1. Visina fundusa i udaljenost fundus-simfiza***

Mjerenje visine vrha maternice (lat. fundus uteri) i udaljenosti fundus-simfiza su stare kliničke metode za procjenu veličine i rasta ploda. Temelje se na pretpostavci da napredovanjem trudnoće raste maternica, a time i visina fundusa (6,7).

Pri mjerenju visine fundusa maternice koriste se fiksne točke trbuha trudnice (ksifoidni nastavak, pupak i simfiza) te se u obliku razlomka određuje visina fundusa maternice u odnosu na te točke. Ta metoda nije dovoljno mjerno precizna, jer veličina uterusa ovisi i o količini plodove vode, broju plodova i drugim čimbenicima (6,7).

Mjerenje udaljenosti fundus-simfiza je fizikalna metoda koja može točnije procijeniti rast fetusa i dio je rutinskog antenatalnog pregleda. Mjeri se udaljenost između kranijalnog omeđenja simfize preponske kosti i vrha fundusa maternice običnim krojačkim metrom i izražava se u centimetrima. Mjerenjem između 16. i 36. tjedna trudnoće broj navršenih tjedana odgovara broju centimetara. Zaokružena standardna devijacija iznosi dva centimetra. Mjerenjem tijekom trudnoće se lako uoči zaostajanje od normale, a takav nalaz indicira detaljnije ultrazvučne preglede (6,7).

#### ***1.2.2.2. Ultrazvuk u praćenju fetalnog rasta***

Ultrazvuk se u porodništvu koristi za analizu morfologije ploda, procjenu fetalnog rasta i količine plodove vode, dijagnozu višestruke trudnoće, određivanje spola, položaja posteljice i s raznim drugim ciljevima. Ultrazvučna biometrija zauzima vodeće mjesto u praćenju rasta fetusa. Antenatalni nadzor fiziološke trudnoće podrazumijeva najmanje tri ultrazvučna pregleda tijekom trudnoće, po jedan u svakom tromjesečju (8).

#### *1.2.2.3. Biometrija prvog tromjesečja*

U sklopu ultrazvučne biometrije tijekom prvog tromjesečja se određuje veličina gestacijske vrećice (engl. gestational sack - GS), žumanjčane vrećice (engl. yolk sack - YS) te udaljenost tjeme-trtica (engl. crown-rump length - CRL). CRL čini najveću duljinu embrija od vanjskog ruba tjemeni do vanjskog ruba trtice i mjeri se od 7.-14. tjedna trudnoće. Smatra se najtočnijim mjerljivim parametrom za procjenu dobi trudnoće. Nakon 12. tjedna, zbog fleksije fetalne kralježnice, smanjuje se točnost mjerenja (9,10).

#### *1.2.2.4. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja*

U drugom i trećem tromjesečju se određuje biparijetalni promjer (engl. biparietal diameter - BPD), opseg glavice (engl. head circumference - HC), opseg trbuha (engl. abdominal circumference - AC) i duljina natkoljenice (engl. femur length - FL). BPD predstavlja udaljenost između izbočina tjemenih kostiju te je najširi promjer lubanje u ravnini okomitoj na mozgovnu pregradu (lat. falks cerebri). Predstavlja samo jednu dimenziju glavice i ne omogućuje točnu procjenu tjelesne mase. Procjena dobi trudnoće se jednako pouzdano može provesti određivanjem FL do 24. tjedna. Mjeri se udaljenost dijafize, od lateralnog epikondila do velikog trohantera (6,9).

#### *1.2.2.5. Procjena fetalne mase*

Fetalna masa se procjenjuje korištenjem nekoliko parametara: biparijetalni promjer, duljina natkoljenice, opseg trbuha i ponekad opseg glavice. Računalna obrada dobivenih vrijednosti složenim matematičkim kalkulacijama pretpostavlja / izračunava fetalnu masu. Greška metode tolerira odstupanje procijenjene od stvarne vrijednosti za +/- 10%. Od pojedinačnih ultrazvučno mjerljivih veličina, AC je u najboljoj korelaciji s fetalnom masom (6,9).

#### *1.2.2.6. Ostali ultrazvučni čimbenici udruženi sa poremetnjama fetalnog rasta*

Procjena količine plodove vode je jako važna u praćenju rasta fetusa. Ultrazvukom se određuje indeks plodove vode (engl., amniotic fluid index - AFI) koji se izračuna zbrajanjem veličina četiri najveća džepa plodove vode u pojedinim kvadrantima. Dva gornja kvadranta se

nalaze desno i lijevo iznad pupka, a dva donja kvadranta desno i lijevo ispod pupka. Vrijednost se izražava u centimetrima i uspoređuje s izračunatim standardima prema tjednima trudnoće. Količina plodove vode je u izravnom odnosu sa stanjem fetusa. Oligohidramniji (smanjena količina plodove vode, AFI < 5) je povezan s povećanim rizikom od intrauterinog zastoja rasta, kongenitalnih anomalija, fetalne ugroženosti i prenošenja (10). Ultrazvukom se procjenjuje i starost posteljice te njena debljina i veličina. Mala posteljica može biti posljedica primarno loše placentacije i placentogeneze, a velika se javlja uz dijabetes ili Rh imunizaciju. U oba slučaja njena je funkcija poremećena i može biti razlogom fetalne patnje (9).

### ***1.2.3. Porodajna masa kao kriterij ocjene rasta***

Porodajna masa je prva izmjerena masa novorođenčeta neposredno nakon porođaja. Normalna masa novorođenčeta rođenog u terminu iznosi 2500-4000 g. Prema tom načinu ocjenjivanja sva novorođenčad lakša od 2500 g smatraju se malima, a ona teža od 4000 g velikima i ubrzanog rasta. Novorođenčad porodajne mase manje 2500 g je podijeljena u tri podskupine:

- a) niska porodajna masa (1500 g–2500 g).
- b) vrlo niska porodajna masa (1000 g–1500 g).
- c) osobito niska porodajna masa (500 g–1000 g) (8).

Fetalna makrosomija je definirana u novorođenčadi čija je porodajna masa preko 4000 g (11).

### ***1.2.4. Porodajna masa u odnosu na dob trudnoće***

Danas se rast fetusa najčešće određuje prema standardnim percentilnim krivuljama određenim za dob, spol i paritet. Normalan rast fetusa podrazumijeva porodajnu masu unutar 10. i 90. percentile. Novorođenčad s porodajnom masom ispod 10. centile se smatra malom ili hipotrofičnom, a novorođenčad s porodajnom masom iznad 90. centile velikom ili hipertrofičnom. Vjerodostojne percentilne krivulje fetalnog rasta je moguće dobiti tek nakon 22. tjedna te se zbog toga ne upotrebljavaju u ranijoj dobi trudnoće (6,12,13) .

### ***1.2.5. Ponderalni indeks***

Ponderalni indeks (PI) je složenija antropometrijska metoda procjene fetalnog rasta. Omjer je fetalne mase izražene u gramima i treće potencije fetalne duljine izražene u

centimetrima pomnoženo sa sto. PI se tijekom trudnoće povećava od oko  $2,16 \text{ g/cm}^3$  s 24 tjedna na  $2,71 \text{ g/cm}^3$  s 38 tjedana, i nakon toga se značajno ne mijenja. PI uzima u obzir fetalnu duljinu i masu te prema njihovom odnosu definira rast kao simetričan ili asimetričan. Simetričan fetalni rast uključuje odgovarajući odnos između fetalne duljine i mase. Asimetričan rast je onaj gdje promjena mase nije praćena razmjernom promjenom duljine što dovodi do smanjenja ili povećanja PI. Prema PI novorođenčad se dijeli na mršave, normalno uhranjene i pretile. Fetalna uhranjenost se određuje tako da se vrijednosti izmjerenog PI usporede sa vrijednostima percentilnih tablica ovisno o dobi trudnoće. Novorođenčad s PI iznad 90. centile smatra se pretilom, dok se novorođenčad s PI ispod 10. centile smatra mršavom (6).

### **1.3. INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA (IUZR)**

Intrauterini rast fetusa rezultanta je djelovanja genskog potencijala i potpore za rast koju fetus dobiva preko posteljice od majke. Poremećaj u rastu može izazvati bilo koji čimbenik koji kompromitira jednu od ovih dviju varijabli. U rastu i razvoju fetalnog organizma razlikuju se tri faze staničnog rasta. Ovisno o vremenu nastupa IUZR-a razvijaju se simetrični i asimetrični tip. (14)

#### ***1.3.1. Simetrični IUZR***

Posljedice djelovanja izvanjskog štetnog čimbenika ovise o trenutku djelovanja nokse. Ako je djelovala vrlo rano u trudnoći, u vrijeme intenzivnog dijeljenja stanica, oštećenjem jednog broja stanica smanjit će se osnova iz koje će se dalje razvijati fetus. To će rezultirati rođenjem djeteta čiji su svi organi jednakomjerno smanjeni. Klinički, govorimo o simetričnom tipu zastoja rasta fetusa (14).

#### ***1.3.2. Asimetrični IUZR***

Djelovanje nokse u kasnijoj fazi trudnoće, u kojoj dominira hipertrofični rast stanica, omogućit će neujednačeno i neadekvatno povećanje stanica različitih fetalnih organa. Zahvaljujući obrambenom prirodnom mehanizmu vitalno važni organi, kao što su mozak, srce i nadbubrežne žlijezde fetusa, dobivat će povećanu količinu krvi. Njihov će rast biti manje kompromitiran na štetu drugih dijelova tijela ploda, pa će takvo novorođenče pokazivati

nesklad u veličini pojedinih organa i dijelova organizma. Klinički se takva novorođenčad prepoznaju po nerazmjerno većoj glavici obzirom na tijelo. Duljina im je manje smanjena u odnosu prema eutrofičnoj novorođenčadi. U takvim slučajevima govorimo o asimetričnom tipu zastoja rasta fetusa (14).

#### **1.4. UBRZANI FETALNI RAST**

U trudnica dijabetičarki, hiperglikemija u trudnoći potiče fetalni pankreas na prijevremeno sazrijevanje uz posljedičnu hiperplaziju  $\beta$ - stanica pankreasa i fetalnu hiperinzulinemiju koja je odgovorna za povećanu tjelesnu masu i visceromegaliju novorođenčeta. Kronična hiperinzulinemija u fetusa iz dijabetičkih trudnoća povećava ukupnu tjelesnu masu uz umjereno povećanje duljine trupa. Selektivna organomegalija je rezultat hipertrofije tkiva osjetljivih na inzulin. U pravilu, hipertrofični i hiperplastični su potkožno tkivo, jetra, pluća, slezena, nadbubrežne žlijezde, skeletna muskulatura, timus i pankreas. Iz eksperimentalnih modela poznato je da je potrebno svega tri tjedna hiperinzulinemije za razvoj makrosomije. Zbog organomegalije novorođenče nije samo veliko, nego ima i disproporcionalno velik trup u odnosu na mjere glavice. Makrosomno novorođenče ima šira ramena i veći promjer ekstremiteta, smanjeni omjer opsega glavice, veće vrijednosti kožnog nabora i veću proporciju masti u ukupnoj masi. Pojam makrosomija upućuje na povećanu tjelesnu masu. Arbitrarno se novorođenačka makrosomija definira tjelesnom masom iznad 4000 g u terminu, a dijete veliko za dob (eng. LGA- large for gestational age) iznad 90 percentile za određeni tjedan trudnoće. Pravodobno prepoznavanje makrosomne novorođenčadi je važno zbog prevencije porodnih komplikacija kao što su distocija ramena, fraktura ključne kosti, porođajna asfiksija i neurološka oštećenja. Iako je učinjen napredak od vremena kada je procjena mase temeljena na Naegelevom pravilu, današnja sposobnost dijagnosticiranja intrauterine makrosomije još je uvijek ograničena. Ultrazvučna procjena je u tome najčešće primjenjivana metoda (3).

#### **1.5. PRETILOST KAO JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM**

Pretilom se smatra svaka žena s indeksom tjelesne mase (BMI) većim od  $30 \text{ kg/m}^2$ , što ima negativne posljedice na opće i reproduksijsko zdravlje. Organizirana i individualno prilagođena perinatalna zaštita pretilim trudnicama, uz podršku svim društvenim nastojanjima u promicanju zdravog života i prehrane u borbi protiv pretilosti, trebao bi biti prvi korak u

nastojanju poboljšanja reproduktivnog i općeg zdravlja njih i njihove djece. Pretilost je posljednjih desetljeća prepoznata kao značajan javno-zdravstveni problem. Stopa godišnjeg povećanja udjela pretilih među odraslim ženama je 0,3-0,6%; jednako u razvijenim društvima i zemljama u razvoju. Usprkos gladi koja obilježava veliki dio svijeta, u ovom trenutku je više od 1,1 milijarda ljudi pretilo. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pretilost je definirana obzirom na indeks tjelesne mase koji se računa prema formuli:  $BMI (kg/m^2) = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina}^2 (m^2)$ . Tjelesna građa osoba s BMI-om manjim od  $18,5 kg/m^2$  ocjenjuje se kao mršavost, a proporcionalna građa uključuje BMI od  $18,5$  do  $24,9 kg/m^2$ . Za osobe s BMI-om od  $25$  do  $29,9 kg/m^2$  smatra se da imaju višak kilograma, a BMI veći od  $30 kg/m^2$  podrazumijeva pretilost. Četvrtim smjernicama o dijagnostici i liječenju debljine navedena je podjela potvrđena 2010. godine za važeću i u Republici Hrvatskoj (15).

Fertilnost je smanjena u pretilih žena. Pretilost nema utjecaj samo na reproduktivsko zdravlje žene. Poznata je povezanost povećane tjelesne mase s povišenom rezistencijom na inzulin, dijabetesom tip 2, jetrenim disfunkcijama, kardiovaskularnim bolestima i tkz. metaboličkim sindromom. Učestalost prirodnih anomalija plodova trudnica s visokim BMI-om prije trudnoće raste sa stupnjem njihove pretilosti. Najveći porast rizika odnosi se na anomalije srca i centralnog živčanog sustava. Više istraživanja nedvosmisleno je pokazalo povezanost preeklampsije i pretilosti prije trudnoće, a izračunati rizik uvećan je dva do tri puta. U porodničkoj anamnezi pretilih trudnica gestacijski dijabetes je deset puta češći. Među pretilim trudnicama incidencija mu je različita, a kod  $BMI > 35 kg/m^2$  prelazi 25%. Svaki porast BMI-a za  $1 kg/m^2$  povećava stopu gestacijskog dijabetesa za 0,92%. Pretile žene su izložene velikom broju rizika s mogućim pridruženim dalekosežnim posljedicama za majku i dijete. Rastući problem pretilosti u populaciji i prepoznati rizici pred struku postavljaju zadatak adekvatnog odgovora. Prvi korak u svakom slučaju treba biti organizirana i individualno prilagođena perinatalna zaštita pretilim trudnicama uz podršku svim društvenim nastojanjima u promicanju zdravog života i prehrane u borbi protiv pretilosti (15).

## **1.6. DIABETES MELLITUS**

Šećerna bolest je kompleksna, multifaktorska i poligenska bolest. Posljedica je imunološki posredovanog razaranja  $\beta$ - stanica u genetički predisponiranih osoba. Poremećeno funkcioniranje imunološkog sustava, nasljedni čimbenici i čimbenici okoliša određuju nastanak dijabetesa (3). Patogenetski se šećerna bolest dijeli u dvije osnovne skupine:

primarnu i sekundarnu. U primarnoj šećernoj bolesti nijedna druga bolest nije jasno izražena, dok su kod sekundarne šećerne bolesti pridružena i neka druga stanja koja uzrokuju ili omogućavaju njen nastanak. Primarna šećerna bolest se prema toj klasifikaciji dijeli na autoimuni (tip 1) dijabetes melitus i neautoimuni (tip 2) dijabetes melitus (16).

#### ***1.6.1. Izulin ovisni dijabetes melitus (tip 1)***

Šećerna bolest tipa 1 je posljedica nepovratne, uglavnom autoimune destrukcije  $\beta$ -stanica koja napreduje do potpunog nedostatka inzulina i stoga nužnosti nadoknade inzulina za preživljavanje. Što ranije u životu bolest počne, to je proces napredovanja brži. Tih je bolesnika izrazito manje u odnosu na šećernu bolest tipa 2: incidencija u Hrvatskoj je 7/100000 ljudi godišnje (3). Autoimuni se tip 1 dijeli na prolazno neovisan o inzulinu, te ovisan o inzulinu (16).

Dijabetes tip 1 nekad je nazivan inzulin-ovisni tip šećerne bolesti. Ovaj tip bolesti razvija se kad gušterača proizvodi malo ili nimalo inzulina. U tom slučaju inzulin mora biti unesen jatrogenim putem, najčešće subkutanom injekcijom. Češće se javlja u djece i adolescenata, ali može se pojaviti i u odraslih. Javlja se s učestalošću od oko 10% ukupno oboljelih. Nastanak tipa 1 šećerne bolesti obično je iznenadan i dramatičan, i može uključivati sljedeće simptome: učestalo mokrenje (polakisurija), prekomjernu žeđ (polidipsija) i suhoću usta, izraziti umor/nedostatak energije, stalnu glad, nagli gubitak mase, smetnje vida, ponavljane infekcije (16).

#### ***1.6.2. O inzulinu neovisan dijabetes melitus (tip 2)***

Tip 2 šećerne bolesti daleko je češći. Ovdje se isprepliću dva procesa: smanjena do potpuna neosjetljivost (rezistencija) tkiva na inzulin, i relativna slabost  $\beta$ -stanica da na tu pojačanu potrebu adekvatno odgovore (3). Neautoimuni tip 2 se dijeli na prolazno ovisan o inzulinu, neovisan o inzulinu te dijabetes melitus mladih s početkom u zreloj dobi (eng. MODY - Maturity onset diabetes of the young) (16).

Dijabetes tip 2 nekad je i nazivan o inzulinu neovisan tip šećerne bolesti u kojem je inzulin potreban za metaboličku kontrolu. Ovakvo stanje može se kontrolirati pravilnom prehranom, lijekovima i redovnom tjelovježbom. Javlja se prvenstveno u odraslih, ali se sve češće razvija i u mlađih osoba. Ovo je najčešći oblik šećerne bolesti i obuhvaća oko 90% svih oboljelih. U tipu 2 simptomi se javljaju postupno, u mnogo blažem obliku, teže ih je



dijagnosticirati, a mogu i izostati. Simptomi tipa 1 šećerne bolesti, u manje izraženoj formi, mogu također biti prisutni i u tipu 2 bolesti. Pojedine osobe s tipom 2 šećerne bolesti nemaju rane simptome, pa se dijagnosticiraju i nekoliko godina nakon pojave bolesti. U oko polovice slučajeva, sve do razvoja kroničnih komplikacija, nema simptoma (16).

### ***1.6.3. Ostali oblici dijabetes melitusa***

Postoje različiti oblici sekundarne šećerne bolesti koji nastaju: tijekom bolesti egzokrinog dijela gušterače (npr. kronični pankreatitis alkoholičara), hormonalno uzrokovani oblici (feokromocitom, akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, somatostatinom i davanje steroidnih hormona s kontrainzularnim hormonskim djelovanjem), “stresni tip hiperglikemije” (teške opekline, akutni infarkt miokarda te druga za život opasna stanja), uzrokovani lijekovima (tiazidi, kortikosteroidi, peroralni kontraceptivi, furosemid, diazoksid, klortalidon i klonidin, glukagon, hormoni štitnjače, fenitoin, propranolol), i u genetskim sindromima povezanim s oštećenom tolerancijom glukoze ili hiperglikemijom (lipodistrofije, mišićne distrofije, sindrom ataksije i dr.) (16).

## **1.7. METABOLIČKI SINDROM**

Metabolički sindrom u užem smislu obuhvaća hiperglikemiju, dislipidemiju i hipertenziju. Opća prevalencija iznosi oko 22%, ali sve je veća i njegoa pojavnost u mlađoj životnoj dobi. Osim dobi, ostali rizični čimbenici za pojavu metaboličkog sindroma jesu povećanje tjelesne mase, etnička pripadnost, postmenopauzalno razdoblje, pušenje, siromaštvo, prehrana bogata ugljikohidratima i tjelesna neaktivnost. Osnovni patofiziološki mehanizam metaboličkog sindroma zasigurno je povišena inzulinska rezistencija, iako i visceralni tip pretilosti ima podjednaku važnost. Povećana inzulinska rezistencija podrazumijeva nemogućnost unutarstaničnog djelovanja inzulina usprkos njegovoj normalnoj sintezi u gušterači. Posljedično dolazi do poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti, bjelancevina, hormona rasta, kao i do poremećaja diferencijacije stanica endotela i krvnih žila. Iako metabolički sindrom x i šećerna bolest tipa 2 u osnovi imaju povećanu perifernu inzulinsku rezistenciju, termin metabolički sindrom x karakterizira osobe u kojih je sekrecija inzulina dovoljna za održavanje normoglikemije. Prevencija pretilosti uz redukcija tjelesne mase osnovni su terapijski ciljevi u osoba s metaboličkim sindromom. Optimalni pristup

podrazumijeva dijetu, povećanje tjelesne aktivnosti te eventualno farmakoterapiju orlistatom (17).

## **1.8. GESTACIJSKI DIJABETES**

Tolerancija glukoze se pogoršava i u zdravih trudnica te metabolizam ugljikohidrata skreće u pravcu dijabetesa, što znači da trudnoća ima dijabetogeni utjecaj. U trudnica se pogoršava tolerancija glukoze unatoč povećanju razine inzulina u plazmi. Ako sekrecija inzulina postane nedovoljna da prevlada naraslu inzulinsku rezistenciju, razvija se intolerancija glukoze i u trudnica nastaje gestacijski dijabetes (18).

### ***1.8.1. Definicija gestacijskog dijabetesa***

Gestacijski dijabetes je dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze (IGT). GDM najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće porastom inzulinske rezistencije. Dijagnoza GDM-a ima nepovoljan utjecaj na trudnoću i fetus, kao i za budući život majke i djeteta (18).

### ***1.8.2. Povijesni prikaz poimanja gestacijskog dijabetesa***

Prve opise GDM-a kao „preddijabetičnog stanja“ dao je Miller još 1946., kada je našao perinatalni mortalitet od 8% u žena koje su oboljele od dijabetesa u srednjoj dobi. Jackson (1952.) opisuje visoku učestalost rađanja mrtvorodne makrosomne djece u trudnica prije nastanka dijabetesa. Slična opažanja objavljuju razni kliničari vezano uz dijabetes tijekom trudnoće (18).

### ***1.8.3. Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes***

Šezdesetih godina prošlog stoljeća Burt, Freinkel i Goodner, Spellacy i Goetz potvrdili su da trudnoća donosi promjene u osjetljivosti i aktivnosti inzulina (19, 20, 21). Istraživanja su pokazala da kriteriji za dijagnozu dijabetesa nisu isti za vrijeme i izvan trudnoće. Posljednjih su 40 godina objavljene brojne studije u kojima se raspravlja o različitim kriterijima za dijagnozu GDM-a. Svi se slažu u jednom: test za gestacijski dijabetes mora biti dobro definiran, jednostavan i jeftin. Danas važeći test za dijagnozu gestacijskog dijabetesa

melitusa je oGTT. Bilo bi idealno svim trudnicama učiniti oGTT između 24. i 28. tjedna trudnoće. Visoko rizičnim ženama bi bilo dobro napraviti oGT test i prije 24. tjedna, ali negativni nalaz ne isključuje ponavljanje između 24. i 28. tjedna. U kliničke rizične čimbenike za razvoj GDM-a ubrajaju se pretilost i dob viša od 30 godina. Ostali rizični čimbenici su anamnestički: ukoliko jedan ili više članova obitelji imaju šećernu bolest, prethodno mrtvorodeno dijete, prethodno rođeno makrosomno dijete, prethodni spontani pobačaj, prethodni prijevremeni porođaj, izraženija glikozurija u ranoj trudnoći i gestacijski dijabetes u prethodnoj trudnoći (18).

#### *1.8.3.1. SZO kriteriji za gestacijski dijabetes*

U pokušaju standardiziranja kriterija za dijagnozu GDM-a, SZO je predložila korištenje dvosatnog oGTT-a uz opterećenje s 75g glukoze. Vrijednosti glukoze natašte veće od 6,9 mmol/l i od 7,9 mmol/l nakon 120 min definirane su patološkim. Jednake kriterije SZO je predvidjela i za dijagnosticiranje dijabetesa neovisno o trudnoći (18). Uporaba kriterija dijagnostičkog testa kojeg predlaže SZO potencijalno smanjuje štetnost majčine i djetetove hiperglikemije (22).

#### *1.8.3.2. HAPO studija i kriteriji za gestacijski dijabetes*

Radi određivanja preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu pokrenuto je međunarodno HAPO (eng. Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) istraživanje. Jedan od ciljeva HAPO studije bio je preporučiti nove kriterije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa. Zaključci su unaprijedili dijagnostiku. Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa potrebno je da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti: a) na tašte > 5,1 mmol/l, b) nakon prvog sata tijekom oGT testa s 75 grama glukoze > 10 mmol/l, i nakon 2 sata opterećenja > 8,5 mmol/l. Manifestni dijabetes u trudnoći, kao novouvedeni pojam, je određen glukozom u plazmi na tašte > 7 mmol/l, uz oGTT s 75g glukoze nakon 2h > 11,1 mmol/l, ili ako je „slučajni“ nalaz koncentracije glukoze bilo kada > 11,1 mmol/l. Slučajni nalaz koncentracije glukoze od > 11,1 mmol/l, tj. manifestni dijabetes u trudnoći, treba potvrditi određivanjem glukoze na tašte ili određivanjem HbA1c. HAPO studija je pokazala nezavisan utjecaj majčine minimalno povećane glikemije na sve promatrane primarne ishode: prvi carski rez, veliko dijete, niska glikemija novorođenčeta koja zahtjeva intervenciju i visoka inzulinemija novorođenčeta.

HAPO studija dala je preporuke za dijagnozu gestacijskog i manifestnog dijabetesa u trudnoći po principu različitih vrijednosti glukoze u venskoj plazmi. Te granične vrijednosti su prosječne koncentracije glukoze kod kojih je izračunata vjerojatnost da će porodna masa, C-peptid u pupkovini i postotak udjela masti u tjelesnoj masi fetusa biti veći od 90 percentile (23).

#### *1.8.3.3. Usporedba SZO i HAPO kriterija za dijagnozu GDM-a*

Usporedba SZO i HAPO kriterija pokazuje određene sličnosti i razlike. U oba slučaja koristi se oGTT s 75g glukoze test za postavljanje dijagnoze. HAPO kriteriji podrazumijevaju mjerenje vrijednosti glukoze u krvi (GUK) nakon sat i dva, a SZO samo nakon dva sata. HAPO kriteriji su stroži u slučaju vrijednosti natašte ( $<5,1$  mmol/l vs.  $<7,0$  mmol/l), ali blaži kod dvosatnih vrijednosti ( $<8,5$  mmol/l vs.  $<7,9$  mmol/l). HAPO kriteriji omogućavaju postavljanje dijagnoze GDM-a bez oGTT testa i nevezano uz dob trudnoće (vrijednost natašte  $<5,1$  i manje od  $7,1$  mmol/l). Tim je standardima uveden i pojam manifestnog dijabetesa, koji se u SZO nomenklaturi ne spominje. Isti se može dokazati putem vrijednosti GUK-a natašte ( $<7,1$  mmol/l), tijekom oGTT testa, ili nevezano uz njega ukoliko je izmjerena vrijednost  $>11,1$  mmol/l, ili ukoliko je  $HbA1C >6,5\%$  (23, 24).

Prema SZO standardima u našoj se populaciji očekuje oko 4% trudnica s GDM-om, a uz primjenu HAPO kriterija do 16%, gotovo četiri puta više (23, 24).

#### *1.8.4. Postupnik obrade trudnica s gestacijskim dijabetesom*

Odmah nakon postavljanja dijagnoze GDM-a potrebno je antenatalnu zaštitu prilagoditi. Uvodi se programirana prehrana. Uobičajeno je napraviti profil GUK-a, detaljnije laboratorijske pretrage, uronokulturu i ev mikrobiološku obradu grlića maternice. Ultrazvučni pregled postaju češći, a uz standardni dio podrazumijeva se određivanje veličine fetusa i količine plodove vode. Profil GUK-a se u slučaju urednih vrijednosti ponavlja svaka dva do tri tjedna. (3)

Većina autora preporučuju indukciju poroda s 38 tjedana trudnoće, ali se svi autori slažu da trudnoću treba dovršiti prije navršenih 40 tjedana trudnoće (3).

### **1.8.5. Smisao liječenja gestacijskog dijabetesa**

Trudnice s GDM-om imaju viši perinatalni mortalitet i češće rađaju makrosomnu djecu. Ako je srednja vrijednost glukoze viša od 5,9 mmol/l postoji dodatni rizik za povećanje perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Zbog toga je potrebno nastojati da vrijednost budu ispod 6,0 mmol/l. Dobra kontrola glikemije u trudnica s GDM-om dovodi do smanjenja učestalosti rađanja makrosomne novorođenčadi. Liječenje trudnica s GDM-om ovisi o opstetričkim problemima. Mirovanje je potrebno za one trudnice s habitualnim pobačajima i preeklampsijom (18). Dijabetogenost trudnoće raste s rastom posteljice, odnosno s vrijednosti HPL-a koji krajem drugog tromjesečja usporava brzinu porasta (25). Uz pretpostavku da će prosječna trudnica roditi oko dva tjedna prije termina, ispada da se dijeta i liječenje GDM-a provodi od 26. do 38. tjedna; dakle 12 tjedana. Zbog kratkoće vremena, bez obzira na neupitni poremećaj metabolizma trudnice, takav „privremeni dijabetes“ neće u trudnice ostaviti značajnije posljedice. Za nju je važnija spoznaja da joj u uvjetima trudnoće metabolizam pokazuje odstupanja koja predstavljaju veliki rizik za kasniji nastup dijabetesa tip 2. Tome bi trebalo podrediti daljnju obradu i eventualnu terapiju nakon porođaja. Drugi akter u ovoj igri je fetus. Dvanaest tjedana trudnoće u uvjetima produženih postprandijalnih hiperglikemija trudnice s GDM-om njemu predstavlja velik problem. Rezultira ubrzanim rastom i razvojem makrosomije s visceromegalijom, većom pojavnosti komplikacija i ozljeda tijekom porođaja, sklonosti hipoglikemiji i acidozi u prvim danima života, ali i većim rizikom za pretilost u djetinjstvu i dalje, poremećenim upalnim i imunološkim odgovorom, te povećanim rizikom za razvoj kroničnih nezaraznih bolesti odrasle dobi (25, 26, 27).

#### *1.8.5.1. Protokol prehrane kod gestacijskog dijabetesa - ADA dijeta*

Osnovno liječenje GDM-a jest dijeta. Trudnice koje miruju ne trebaju više od 1800 kcal dnevno, a one koje rade trebaju 2100 kcal na dan (25-35 kcal/kg idealne tjelesne mase) (28). Trudnoća ne bi smjela biti vrijeme za mršavljenje, kao ni za prekomjerno dobivanje na tjelesnoj masi. U nas se standardno primjenjuje ADA (eng. American Dietetic Association) sustav izračunavanja potreba za makronutrijentima i energetske unosom. Hrana je tim protokolom raspoređena u šest skupina. Svaka skupina sadržava namirnice istih obilježja što se tiče sastava i energetske vrijednosti. Razlike su jedino u masi namirnice u istoj skupini. Važan je raspored obroka, a najmanji vremenski razmak između obroka iznosi četiri sata. Udio ugljikohidrata u obrocima treba biti ravnomjeran. Važno je smanjiti unos masti, osobito

kolesterola. Prehrana se u biti ne razlikuje značajno od prehrane zdravih osoba. Razlike su u količini pojedених namirnica i načinu pripreme obroka. Preporuča se izbjeći prženje, pečenje i pohanje hrane. Preporuča se namirnice pripremati pirjanjem, kuhanjem i pečenjem u foliji ili na roštilju, uvijek uz što manju uporabu masnoća. Dnevni unos hrane dijeli se na tri do šest obroka. Tri obroka imaju i bolesnici liječeni višekratnim injekcijama inzulina, iako se hrane standardnim ili povećanim energetskeim unosom hrane (28).

#### *1.8.5.2.Liječenje gestacijskog dijabetesa inzulinom*

Liječenje inzulinom se preporučuje kada je glukoza natašte viša od 6,1 mmol/l, kada je srednja vrijednost glukoze u dnevnom profilu viša od 7,0 mmol/l, ili kada je razina inzulina u plodovoj vodi viša od 20  $\mu\text{I.j./l}$ , zatim kada je dokazan ubrzan rast fetusa, placente ili polihidramniji te ako je prisutna glikozurija viša od 2,0 mmol/l/24h. Inzulinskom terapijom umanjuje se i skraćuje majčina postprandijalna hiperglikemija, a time i fetalna hiperglikemija. Oko 10-15% žena s GDM-om ne postiže dovoljno dobru metaboličku kontrolu samo dijetom, pa im treba davati i inzulin. Kratkodjelujući inzulin prije svakog jela obično je dovoljan, a ponekad se daje i srednje dugodjelujući inzulin po noći. Doza inzulina se obično povećava tijekom trudnoće, obično nakon 30. tjedna (29).

#### *1.8.5.3.Ostali načini liječenja gestacijskog dijabetesa*

Primjena oralnih hipoglikemika kao zamjena inzulinskoj terapiji nije još odobrena od strane FDA (eng. Food and Drug Administration). Ne postoji dovoljno radova koji potvrđuju da su oralni hipoglikemici bezopasni za korištenje tijekom trudnoće i dojenja, kao što je to dokazano za inzulin. Inzulin ne prolazi posteljicu, niti ga nalazimo u majčinom mlijeku, pa time još uvijek ostaje terapija izbora kod trudnica s GDM-om. Metformin i glibenklamid se kao oralni hipoglikemici preporučuju koristiti samo kada trudnica odbija terapiju inzulinom, ili ne postoji mogućnost njegove primjene. Indikacija može biti uz blago povišene vrijednosti GUK-a, a trudnica se nalazi u manje od 25. tjedna trudnoće. Ukoliko žena od prije trudnoće koristi metformin, opravdano je terapiju nastaviti kroz trudnoću (30, 31).

### ***1.8.6. Porodaj trudnica s gestacijskim dijabetesom***

Porodaj se preporuča dovršiti prije navršenog 40. tjedna, najčešće u 38. tjednu trudnoće. Prednost se daje vaginalnom porođaju, a metodu indukcije određuje lokalni ginekološki nalaz. Tijekom porođaja važno je pratiti stanje fetusa kardiokografijom. Elektivni carski rez se preporuča u trudnica s GDM-om, ako se radi o stavu zatkom, placenti previji, fetalnoj asfiksiji ili prisutnim nekim drugim opstetričkim komplikacijama (3).

### ***1.8.7. Novorođenče majke s gestacijskim dijabetesom***

Novorođenčad rođena od majki s GDM-om su slična novorođenčadi majki s pregestacijskim dijabetesom. Ona su kušingoidnog izgleda, sklona su hiperbilirubinemiji, respiratornom distres sindromu (RDS), hipoglikemijama, acidozi i elektrolitskim disbalansima. Uške su im često dlakave i vrlo malene. Čak 20-40% novorođenčadi dijabetičnih majki su makrosomna i porođajne mase veće od 90. percentile za dob. Tjelesna dužina im je odgovarajuća masi, ali su šake i stopala vrlo maleni. Glavica je manja u odnosu na ukupnu veličinu jer mozak ne raste ubrzano kao visceralni organi. Jetra, srce i nadbubrežne žlijezde izrazito su povećani. Kardiomegaliju ima 50% novorođenčadi dijabetičnih majki, a 5% do 15% ima znakove srčane bolesti: tahikardiju, tahipneju, šum na srcu i promjene na elektrokardiografu (EKG). Kardiomegalija je posljedica hipertrofije i hiperplazije stanica miokarda i prati kardiomiopatiju. Sve navedeno se povlači spontano i bez liječenja do 6. mjeseca života. Smetnje disanja nakon poroda ima do 40% novorođenčadi dijabetičnih majki. Učestalost respiratornog distres sindroma danas je manja (3% do 8%), ali je povezana s povećanom smrtnosti. Hiperinzulinizam fetusa dijabetičnih majki odgovoran je za nedostatak surfaktanta. U sintezi surfaktanta inzulin je antagonist kortizolu. Pretpostavlja se da blokira ili smanjuje plućne glukokortikoidne receptore, odnosno inhibira ključne enzime u sintezi fosfolipida. Perinatalne infekcije i hematološki poremećaji također su češći u novorođenčadi dijabetičnih majki. Hipoglikemija je najčešći poremećaj metabolizma u te novorođenčadi. Dijagnoza se postavlja na osnovi dvije snižene vrijednosti glukoze u plazmi u razmaku od 30 minuta, ovisno o dobi i masi djeteta. Većina novorođenčadi dijabetičnih majki nema simptome hipoglikemije (tremor, apneja, letargija, hipotermija, mišićni hipotonus, slabo disanje, vrištav plač, cijanoza, konvulzije), jer kao izvor energije koriste ketone (3).

### ***1.8.8. Kasniji zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom***

Dugoročne posljedice nastale kao posljedica intrauterinog okruženja u djece dijabetičnih majki mogu se svrstati u tri skupine: antropometrijske, metaboličke i neurološko-psihičke promjene. Antropometrijske promjene uključuju makrosomiju fetusa, odnosno kasnije novorođenčeta, a s vremenom i pretilost u te djece. Posljedica su ubrzanog rasta u zadnjim mjesecima trudnoće. Metaboličke promjene uključuju poremećaj homeostaze glukoze s eventualnim razvojem intolerancije glukoze i šećerne bolesti u dijabetičnih majki. Neurološke i psihičke promjene u djece dijabetičnih majki obično su male i nezamjetne, no mogući su i znatniji neurološki poremećaji kao i odstupanja u intelektualnom razvoju. Pokazano je da su majčina hiperglikemija i fetalna hipoksemija odgovorni za strukturne kongenitalne anomalije organa u razvoju u kritičnim ranim razdobljima trudnoće, dok su kontinuirana hiperglikemija uz hiperinzulinemiju tijekom zadnja dva tromjesečja trudnoće te poremećaj metabolizma lipida u zadnjem tromjesečju odgovorni za niz metaboličkih poremećaja uočljivih odmah po rođenju ili godinama kasnije (32).

#### ***1.8.8.1.Fetalno programiranje***

Rast i razvoj fetusa pretilih trudnica ne određuje samo perinatalne čimbenike, već ima i dugoročne posljedice. Poznata je veća zastupljenost pretilosti u djetinjstvu i adolescenciji novorođenčadi pretilih trudnica nego u onih urednog BMI-a. Jednim dijelom to se može objasniti genetskim čimbenicima, ali spoznaja kako fetusi pretilih trudnica razvijaju povećanu perifernu rezistenciju na inzulin već *in utero* povećava interes za teoriju o programiranju raznih endokrinoloških i metaboličkih funkcija odraslog čovjeka u fetalnog doba života. Na animalnim modelima uočena je veća pojavnost sastavnica „metaboličkog sindroma“ u potomstvu pretilih životinja uz poremećaj receptorskih mehanizama kojima leptin regulira apetit. U prilog tome govori zapažanje da učestalost pretilosti u djetinjstvu neće biti povećana među djecom pretilih trudnica s gestacijskim dijabetesom i porođajnom masom manjom od 4000g i obrnuto. Povišen rizik za metabolički sindrom u odrasloj dobi i dijabetes tip 2 neovisan je o porođajnoj masi i povišen je u sve djece pretilih trudnica. Povećana sklonost respiratornim infekcijama do 18 mjeseci života među djecom pretilih žena moguća je posljedica promjena u određenju imunološkog odgovora. Pretpostavlja se da i poremećeni upalni odgovor u pretilih trudnica, obilježen povišenom serumskom razinom nekoliko upalnih



čimbenika, može utjecati na proces «fetalnog programiranja» (15). Rodriguez i sur. opisuju veću pojavnost poremećaja pažnje, hiperaktivnosti i emocionalnih poremećaja u dječjoj dobi, što tumači posljedicom «izlaganja ploda pretilosti majke in utero» (33). Učestalost hipertenzije i kardiovaskularni rizik znatno je povećan u odrasloj dobi djece pretilih majki (15).

#### *1.8.8.2. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom kroz djetinjstvo*

U novorođenčadi dijabetičnih majki nađena je hiperplazija  $\beta$ - stanica gušterače i povećano lučenje inzulina kao posljedica izloženosti hiperglikemijskom okruženju. Pri tome je pokazano da koncentracija inzulina u amnijskoj tekućini tijekom trudnoće direktno utječe na smanjenu toleranciju glukoze u djetinjstvu. S druge strane, u djece rođene iz dijabetičnih trudnoća lučenje inzulina je kasnije tijekom djetinjstva smanjeno, vjerojatno kao posljedica intrauterinog „programiranja“ fetalnih  $\beta$ - stanica pod utjecajem maternalne hiperglikemije (32).

#### *1.8.8.3. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom u pubertetu i adolescenciji*

Kako intrauterina izloženost hiperglikemijskom okruženju direktno ili indirektno utječe na razvoj pretilosti, inzulinske rezistencije i intolerancije glukoze te hipertenzije, smatra se da djeca dijabetičnih majki imaju veći rizik i za nastanak metaboličkog sindroma u dječjoj i adolescentnoj dobi (32).

#### *1.8.8.4. Zdravstveni rizici djece iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom u odrasloj dobi*

Dugotrajne posljedice šećerne bolesti nazivaju se kroničnim komplikacijama. Potomci dijabetičnih majki radi nepovoljnog intrauterinog okruženja tokom djetinjstva ili adolescencije češće razviju dijabetes, koji se u odrasloj dobi manifestira dijabetičnim komplikacijama. Takva djeca kasnije češće obolijevaju od kroničnih nezaraznih bolesti odrasle dobi kao: hipertenzija, metabolički sindrom, dijabetes tip 2, srčani i moždani udar, kronične plućne bolesti, a moguće i od nekih oblika malignih bolesti (3,32).

#### *1.8.8.5. Transgeneracijski prijenos zdravstvenih rizika iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom*

Učinci dijabetesa majki na njihovo potomstvo nerijetko čine začarani krug. Njihova djeca imaju povećan rizik za razvoj pretilosti, poremećenu toleranciju glukoze i pojavu dijabetesa već tijekom djetinjstva i adolescencije. Tako sve veći broj kćeri dijabetičnih majki postaju mlade žene s dijabetesom. One će prije ili kasnije imati vlastito potomstvo sa sličnim i izraženijim rizicima. Ipak, smatra se da stroga kontrola glikemije u trudnica sa poremećenom tolerancijom glukoze zajedno s prevencijom prekomjernog unosa energije u njihove novorođenčadi mogu, smanjujući stupanj hiperinzulinemije u fetusa i kasnije novorođenčadi dijabetičnih majki, umanjiti i prevalenciju dijabetesa u te djece (32).

#### ***1.9.1. Babinjača nakon trudnoće s gestacijskim dijabetesom***

Žene s GDM-om imaju povećan rizik razvoja dijabetesa unutar 10 godina od trudnoće (30% vs. 10%). Nastanak dijabetesa brži je i učestaliji u onim etničkim skupinama u kojima postoji visoka prevalencija šećerne bolesti tipa 2. Potreba za inzulinom u trudnoći, adipoznost i daljnji porast tjelesne mase nakon porođaja združeni su s povećanim rizikom nastanka dijabetesa, najčešće tipa 2. Povećan je rizik nastanka šećerne bolesti, ako jedan ili više članova obitelji imaju dijabetes tipa 2, i u svim kasnijim trudnoćama. Postojanje protutijela na  $\beta$ -stanični autoantigen ili dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD), predviđaju nastanak šećerne bolesti tipa 1 (3).

#### ***1.9.2. Postupak s majkom nakon babinja i trudnoće s gestacijskim dijabetesom***

U žena s gestacijskim dijabetesom vrlo je važno objasniti ženi mogući rizik ponavljanja bolesti u idućim trudnoćama. U jednom istraživanju koje je proučavalo učestalost nenormalnog metabolizma ugljikohidrata u ranom postpartalnom razdoblju (5-8 tjedana nakon porođaja) u 246 žena s gestacijskim dijabetesom nađeno je da ih je 19% imalo patološki oGTT. To upućuje na potrebu za oralnim testom tolerancije glukoze u postpartalnom razdoblju kako bi se otkrile žene s perzistentnom intolerancijom glukoze i kako bi im se ponudila odgovarajuća zaštita (20).

Nakon porođaja, majci više ne treba davati inzulin, ali treba i dalje pratiti glikemiju, a oGTT ponoviti šest tjedana nakon porođaja. Ako se nađe patološki oGTT, ženu treba uputiti u

kliniku za dijabetes. Žene s normalnom ili oštećenom tolerancijom glukoze treba informirati o važnosti održavanja idealne tjelesne mase dijetom i tjelovježbom. U budućim trudnoćama treba već u ranoj trudnoći učiniti oGTT. Ako je uredan, valja ga ponoviti u 20.- 28. tjednu trudnoće (3).

### ***1.9.3. Globalni pogled na gestacijski dijabetes kao javno-zdravstveni problem***

Razvojem farmakologije vezane uz liječenje dijabetesa i industrije dijagnostičkih i terapijskih pomagala, kontrola i samokontrola u osoba s dijabetesom, pa tako i trudnica, znatno je poboljšana. Neželjene su posljedice intrauterine hiperglikemije, uključujući i perinatalni mortalitet, znatno smanjene. Manji je broj spontanijih pobačaja, mrtvorodne djece ili djece umrle u novorođenačkoj dobi zbog kongenitalnih anomalija, ili nekih drugih razloga. To znači veći broj preživjele djece koja nose nasljeđe intrauterinog dijabetičnog okruženja, što u konačnici vodi većem broju djece s dijabetesom, ranijoj dobi obolijevanja te ranijem nastupu kroničnih komplikacija bolesti (32).

## **2. HIPOTEZA**

1. Učestalost GDM-a u Splitu je veća od 2%.
2. GDM se češće javlja u žena starijih od 30 godina.
3. GDM se češće javlja u višerotki.
4. Žene s GDM-om imaju povećan rizik razvoja gestacijske hipertenzije i preeklampsije.
5. Porodi trudnica s GDM-om su češće inducirani porodi.
6. Učestalost carskog reza veća je u trudnica s GDM-om .
7. Trudnice s GDM-om češće rađaju makrosomnu djecu ( $> 4000\text{g}$ ).
8. Trudnice s GDM-om češće rađaju hipertrofičnu djecu.
9. Znakovi fetalne patnje češći su u novorođenčadi trudnica s GDM-om.

### **3. ISPITANICE I POSTUPCI**

**Organizacija studije:** Retrospektivno istraživanje.

**Ispitanici:** Sve trudnice s gestacijskim dijabetesom melitusom koje su rodile od siječnja 2013. do travnja 2014. godine, uključujući i one dijagnosticirane 2012. godine, koje su rodile 2013. godine.

**Mjesto studije:** Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split (Klinika).

**Metode prikupljanja podataka:** Podatci su prikupljeni popisnom metodom iz pisanog Rađaonskog protokola Klinike i Protokola hladnog prijema u Kliniku. Prvo su vađeni podaci o hospitalizacijama trudnica s GDM-om u 2013. godini iz Protokola hladnog prijema u Kliniku. Tome su dodani podaci o porođaju iz Rađaonskog protokola Klinike. U istraživanje su uključene i one pacijentice s GDM-om koje su bile hospitalizirane tijekom 2013. godine, a rodile su u 2014. godini (zaključno s mjesecom travnjem). Prilikom prikupljanja podataka iz Rađaonskog protokola Klinike za 2013. godinu, dobiveni su podaci i za žene koje su bile hospitalizirane, praćene i liječene u prethodnoj godini (zaključno s mjesecom studenim). One su također uključene u istraživanje. Podatci o hospitaliziranim trudnicama u 2012. godini i rođiljama u 2014. godini su uključeni u istraživanje kako bi se ispratili svi porodi i hospitalizacije u 2013. godini.

Iz istraživanja su *a priori* isključene višeplođove trudnoće. Mrtvorodne i malformirane novorođenčadi žena s GDM-om nije bilo.

Kontrolnu skupinu čine porođaji iz trudnoća bez GDM-a upisani u Rađaonski protokol Klinike neposredno iza pojedine ispitanice, a koji pri tome zadovoljavaju sve kriterije uključenja i isključenja iz studije.

**Glavne mjere ishoda:** promatrana su obilježja majki i novorođenčadi.

**Obilježja majki:** dob majke, paritet, preeklampsija, proteini u urinu, povišeni krvni tlak.

**Obilježja novorođenčadi:** dob trudnoće u trenutku porođaja, masa i duljina novorođenčadi, ponderalni indeks, ocjena vitalnosti prema APGAR-ovoj ljestvici, prezentacija i spol te prisutnost: oligohidramnija i polihidramnija, mekonijske plodove vode, pupkovine oko vrata,.

Dob trudnoće prikazana je u navršenim tjednima izračunato prema zadnjoj menstruaciji i korigirano prema ultrazvučnom nalazu iz prvog tromjesečja trudnoće, ukoliko je razlika bila veća od tjedan dana. Majke su prema paritetu podijeljene na prvorotke i višerotke. Porođajna masa je mjerena neposredno po porodu na vagi (Libela Celje, Slovenia),

a vrijednost je zaokružena na najbližu 50 gramsku vrijednost. Duljina novorođenčadi je mjerena u formacijskom koritu i zaokružena na vrijednost najbližeg centimetra. Za ocjenu fetalnog rasta korišteni su standardi prethodno razvijeni na populaciji u istoj instituciji (34). Prema porođajnoj masi u odnosu na dob trudnoće, spol i paritet majki novorođenčad je podijeljena na hipotrofičnu (<10. centile), eutrofičnu (10.-90. centile) i hipertrofičnu (>90. centile). Ponderalni indeks (PI) je izračunat prema formuli:  $PI (g/cm^3) = \text{porođajna masa (g)} / \text{porođajna visina}^3 (cm^3)$ . Obzirom na dobivene vrijednosti novorođenčad je podijeljena na onu niskog (novorođenačka mršavost), urednog i visokog PI (novorođenačka pretilost) (6,11,12).

Prikazana je učestalost korištenja epiduralne anestezije, način dovršenja trudnoće (vaginalnim putem ili carskim rezom), epiziotomije, udio trudnoća koje su nastupile nakon primjena metode in vitro fertilizacije i embrio transfera (IVF s ET) i učestalost pratnje na porođaju.

Za višerotke su prikupljeni podatci o eventualnom postojanju prethodnih carskih rezova.

**Statistička raščlamba podataka:** U obradi rezultata korišten je Studentov t-test za nezavisne uzorke i  $\chi^2$  test. Vrijednost  $P < 0,05$  je uzeta kao granica statističke značajnosti. Statistička analiza napravljena je računalnim programom Statistica 7.0.



## **4.     REZULTATI**

U Protokolu hladnog prijema Klinike tijekom 2012. i 2013. godine zabilježen je prijem 93 trudnice, od čega je 81 nađena i u Rađaonskom protokolu za 2013. i 2014. godinu. Ostalih 12 prethodno hospitaliziranih trudnica s GDM-om, koje nisu nađene i u Rađaonskom protokolu, su isključene iz istraživanja. U Rađaonskom protokolu Klinike u ispitivanom je razdoblju zabilježeno 15 poroda trudnica s GDM-om koje nisu bile prethodno hospitalizirane u Klinici. One su dodatno uključene u istraživanje. Time je ukupan uzorak sačinjavalo 96 trudnica. Sumarno, u promatranom periodu je zabilježeno 108 trudnica s GDM-om, od čega su 93 prethodno bile i hospitalizirane (86,1%).

U Tablici 1. su prikazani osnovni podatci obilježja trudnoća i majki s GDM-om. Prema Rađaonskom protokolu u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split je u razdoblju od siječnja 2013. do travnja 2014. godine bilo je 5451 porođaja. Od toga ih je bilo 96 iz trudnoća kompliciranih s GDM-om. Od ukupnog broja 2013. godine se rodilo 80 (1,81% ukupnog broja svih porođaja), a 2014. godine do kraja mjeseca travnja 16 (1,51% ukupnog broja svih porođaja). U promatranom razdoblju rodilo je 1,76% trudnica s GDM-om. Ako se tome doda 12 trudnica koje su tijekom trudnoće bile hospitalizirane s GDM-om, ali im kasnije nisu nađeni podaci o porođaju pa su isključene iz istraživanja, dobiva se učestalost GDM-a od 1,98%.

**Tablica 1.** Osnovna obilježja trudnoća i majki s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) koje su rodile od 01. siječnja 2013. do 30. travnja 2014. u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	GDM (N=96)	Kontrola (N=96)	P
Životna dob majki	31,5±6,64	30,6±4,9	0,34†
Paritet (prvorotke: višerotke)	37:59	52:44	0,03*
Prezentacija (glava: zadak)	92:4	91:5	0,75*
Spol (muško: žensko)	61:35	37:59	0,0005*
* $\chi^2$ test      † t-test za nezavisne uzorke.			

Rodilje s GDM-om su bile prosječno godinu dana starije od kontrole (31,5 vs. 30,6 godina), što nije statistički značajno ( $t=0,94$ ;  $P=0,34$ ). Majke s GDM-om su statistički češće rađale mušku djecu ( $\chi^2=12,01$ ;  $P=0,0005$ ) i češće su bile višerotke ( $\chi^2=4,71$ ;  $P=0,03$ ).

U Tablici 2. su prikazane antropometrijske značajke novorođenčadi i ocjene fetalnog rasta.

**Tablica 2.** Ocjena fetalnog rasta i antropometrijska obilježja novorođenčadi majki s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) rođenih od 01. siječnja 2013. do 30. travnja 2014. u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	GDM (N=96)	Kontrola (N=96)	P
Masa (g)	3576±566	3464±633	0,19†
Duljina (cm)	50,5±1,96	49,9±2,83	0,15†
Ponderalni indeks (PI)	2,76±0,25	2,73±0,26	0,76†
PI<10. centile	3 (3,1%)	4 (4,2%)	0,78*
PI>90. centile	19 (19,8%)	21 (21,8%)	0,81*
Hipotrofični	4 (4,1%)	3 (3,1%)	0,70*
Hipertrofični	17 (17,7%)	9 (9,37%)	0,13*
Makrosomija (>4000g)	20 (20,8%)	13 (13,5%)	0,25*
Makrosomija (>4500g)	6 (6,25%)	2 (2,1%)	0,28*

\*  $\chi^2$  test

† t-test za nezavisne uzorke.

Novorođenčad majki s GDM-om su u prosijeku teža ( $t=1,29$ ;  $P=0,19$ ) i dulja ( $t=1,42$ ;  $P=0,15$ ), ali bez statističke značajnosti. Računanjem ponderalnog indeksa nije dobivena

statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine ( $t=0,65$ ;  $P=0,76$ ). Udio pothranjene novorođenčadi ( $PI < 10.$  centile) tek je nešto manji ( $\chi^2=0,15$ ;  $P=0,78$ ), a pretile ( $PI > 90.$  centile) nešto veći ( $\chi^2=0,13$ ;  $P=0,81$ ) kod GDM-a. Udio hipotrofične novorođenčadi majki s GDM-om je neznajno veći (4,1% vs. 3,1%) ( $\chi^2=2,18$ ;  $P=0,13$ ). Iako je udio hipertrofične novorođenčadi u žena s GDM-o gotovo dvostruk (17,7% vs. 9,37%), razlika nije statistički značajna ( $\chi^2=2,18$ ;  $P=0,13$ ). Makrosomne djece s masom većom od 4000g ima za 40% više u ispitivanoj skupini (20,8% vs. 13,5%), ali bez statističkog značaja ( $\chi^2=1,79$ ;  $P=0,25$ ). Kad se makrosomija definira porodom masom iznad 4500g, u ispitivanoj skupini je tri puta više takove novorođenčadi (6,25% vs. 2,1%), no ni takva razlika nije se pokazala statistički značajnom ( $\chi^2=2,09$ ;  $P=0,28$ ).

U istraživanju smo pratili Apgar score  $\geq 7$  kao mjeru loše kondicije pet minuta nakon porođaja. U novorođenčadi roditelja s GDM-om je bio prisutan u samo jednom slučaju, a u novorođenčadi majki kontrolne skupine u tri slučaja, što ne čini statistički značajnu razliku ( $\chi^2=0,26$ ;  $P=0,61$ ).

U Tablici 3. su prikazane patološke promjene zabilježene tijekom trudnoće.

**Tablica 3.** Patološke promjene u trudnoćama s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) u žena koje su rodile od 01. siječnja 2013. do 30. travnja 2014. u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	GDM (N=96)	Kontrola (N=96)	P
Prijevreteni porod	5 (5,2%)	7 (7,3%)	0,55*
Hipertenzija u trudnoći (sistolički krvni tlak $>140$ mmHg i/ili dijastolički krvni tlak $>90$ mmHg)	7 (7,3%)	10 (10,4%)	0,44*

\*  $\chi^2$  test

Polihidramnij je zabilježen u dvije trudnice s GDM-om (2,1%) i ni u jedne trudnice iz kontrolne skupine.

Tablica 4. prikazuje ispitivane čimbenike povezane s porođajem.

**Tablica 4.** Odlike poroda roditelja s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) od 01. siječnja 2013. do 30. travnja 2014. u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	GDM (N=96)	Kontrola (N=96)	P
Dob trudnoće	38,6±1,29	38,7±2,56	0,69†
Dob trudnoće (37.-39.tj.)	70 (72,9%)	51 (53,1%)	0,0045*
Dob trudnoće (≥40.tj.)	21 (21,8%)	38 (39,6%)	0,08*
Epiziotomija	38	40	0,36*
Carski rez	36 (37,5%)	24 (25%)	0,04*
Prethodni carski rez	9	4	0,52*
Epiduralna analgezija	7	4	0,53*
Prepidil gel u indukciji ili stimulaciji porođaja	10 (10,4%)	2 (2,16%)	0,012*
Partner na porodu	4 (4,2%)	15 (15,6%)	0,008*
Mekonijska plodova voda	5 (5,2%)	16 (16,6%)	0,01*
Pupkovina omotana oko vrata ploda	26 (27,1%)	22 (22,9%)	0,50*
* $\chi^2$ test      † t-test za nezavisne uzorke			

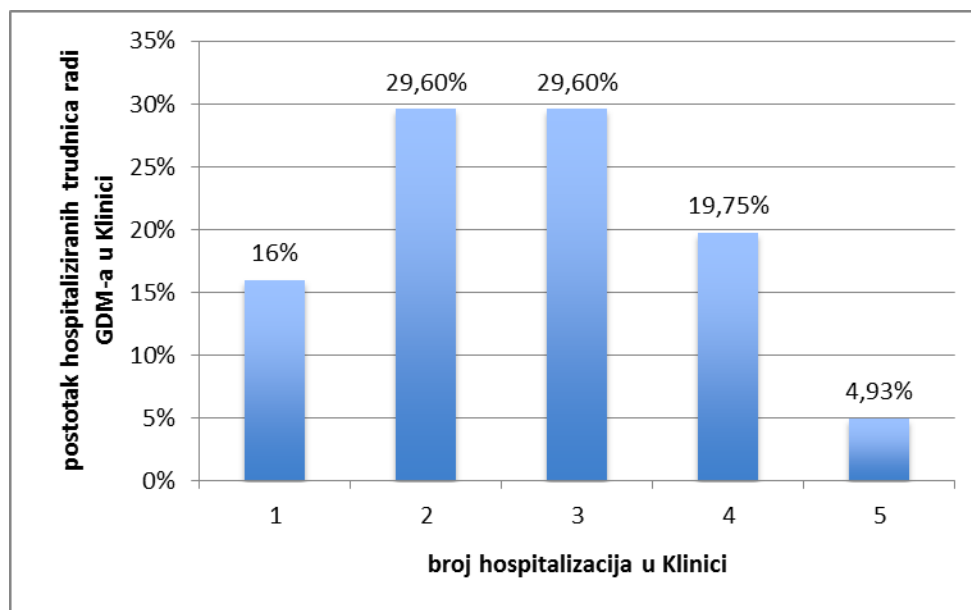
Prosječna dob trudnoće u trenutku rađanja novorođenčadi majki s GDM-om nije se značajno razlikovala od kontrole i u obje je skupine bila u 39. tjednu ( $t=0,39$ ;  $P=0,69$ ). U ispitivanoj je skupini kod 72,9% terminskih porođaja isti nastupio prije 40. tjedna, za razliku od kontrole gdje ih je bilo samo 53,1% u istom periodu ( $\chi^2=8,07$ ;  $P=0,0045$ ).

Udio vaginalnih porođaja s epiziotomijom (63,3% vs. 55,5%) bio je ujednačen među skupinama ( $\chi^2=0,82$ ;  $P=0,36$ ). U obzir su uzeti samo vaginalni porođaji, kojih je u skupini trudnica s GDM-om bilo 60, od čega 38 epiziotomija (63,3%), a u kontrolnoj skupini je bilo 72 vaginalna porođaja, od čega 40 epiziotomija (55,5%). Carskim rezom je rodilo 37,5% žena s GDM-om naspram 25% u kontroli, što se pokazalo statistički značajnim ( $\chi^2=3,78$ ;  $P=0,04$ ). Od 59 višerotki iz skupine trudnica s GDM-om devet je imalo prethodni carski rez (15,2%), a od 44 višerotki iz kontrolne skupine njih četiri su imale prethodni carski rez (9,1%).

Epiduralna analgezija je korištena u sedam rođilja s GDM-om, od čega je u četiri uslijedio vaginalni porod. Preostala tri porođaja završena su carskim rezom. Razlika između korištenja epiduralne anestezije u rođilja s GDM-om i kontrolne skupine nije statistički značajna ( $\chi^2=0,39$ ;  $P=0,53$ ). Indukcija ili stimulacija porođaja Prepidil gelom je kod GDM-a korištena pet puta češće ( $\chi^2=5,69$ ;  $P=0,012$ ). Partner na porodu je daleko češće bio prisutan u kontrolnoj nego ispitivanoj skupini (15,6% vs. 4,2%) ( $\chi^2=7,1$ ;  $P=0,008$ ). Pojava mekonijske plodove vode u porođajima s GDM-om je iznosila 5,2%, a u rođilja iz kontrolne skupine tri puta više (16,6%), što je statistički značajna razlika ( $\chi^2=6,47$ ;  $P=0,01$ ).

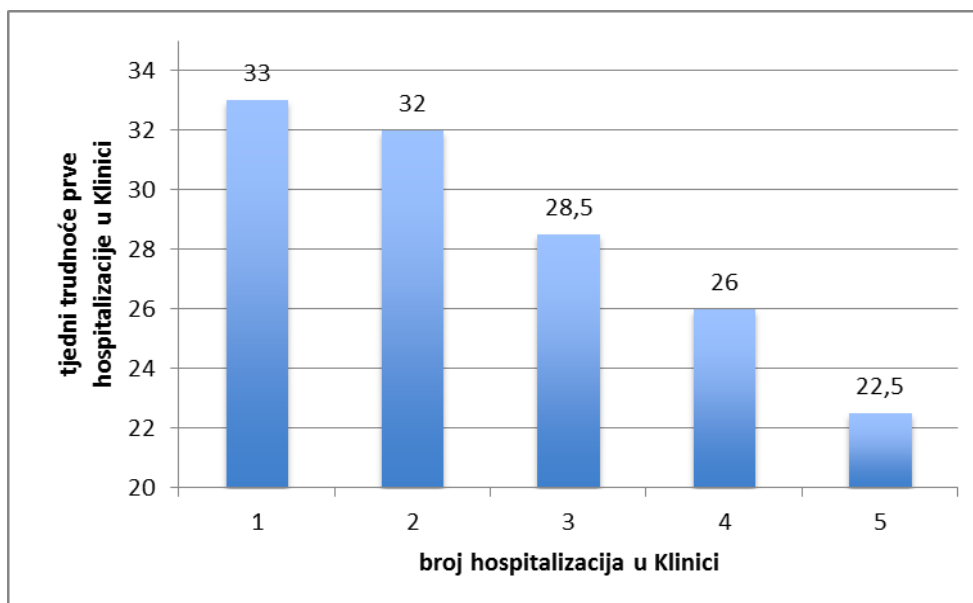
Analiziran je broj hospitalizacija i prosječna dob trudnoće u podskupini trudnica s GDM-om koje su na takav način praćene u Klinici (N=81).

**Slika 1.** Usporedba broja hospitalizacija trudnica s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split (Klinika) tijekom 2012. i 2013. godine



Trudnice koje su zbog GDM-a bile hospitalizirane samo jednom tijekom trudnoće (16%), prosječno su primane u 34. tjednu trudnoće ( $33,0 \pm 4,9$ ). Prosječna dob prve hospitalizacije onih koje su ukupno primljene u Kliniku dva puta (29,6%) bila je dva tjedna manja ( $31,9 \pm 3,41$ ). Tri hospitalizacije je imalo 29,6% žena s prosječnom dobi prve u 30. tjednu ( $29,3 \pm 2,9$ ). Rodilje hospitalizirane četiri puta (19,75%) su prvi puta zaprimljene tri tjedna ranije ( $26,6 \pm 3,004$ ), a one s pet prijema u Kliniku (4,93%) koncem drugog tromjesečja ( $23 \pm 3,16$ ).

**Slika 2.** Usporedba broja hospitalizacija trudnica s gestacijskim dijabetes melitusom prema prosječnoj dobi trudnoće prve hospitalizacije tijekom 2012. i 2013. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split





U Tablici 5. je prikazano više perinatalnih čimbenika kroz usporedbu roditelja s GDM-om koje su ranije bile hospitalizirane u Klinici s onima koje nisu bile praćene na takav način, već su s navedenom dijagnozom došle na porođaj bez prethodnog bolničkog nadzora.

**Tablica 5.** Usporedba perinatalnih čimbenika roditelja s gestacijskim dijabetes melitusom (GDM) koje su ranije bile hospitalizirane u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split s onima koje nisu bile praćene na takav način, već su s navedenom dijagnozom došle na porođaj bez prethodnog bolničkog nadzora.

Čimbenici	GDM - prethodno hospitalizirane (N=81)	GDM- bez prethodne hospitalizacije (N=15)	P
Životna dob	31,8±5,9	29,7±9,9	0,27†
Paritet (prvorotke: višerotke)	30:51	7:8	0,48*
Dob trudnoće	38,5±1,34	38,8±1,01	0,24†
Masa ploda (g)	3565±565	3632±584	0,67†
Ponderalni indeks (PI)	2,76±0,26	2,77±0,18	0,87†
Hipertrofija	13 (16,0%)	4 (26,6%)	0,32*
Fetalna pretilost (PI > 90. centile)	16 (19,7%)	3 (20,0%)	0,74*
>4000g	15 (18,5%)	5 (33,3%)	0,19*

\*  $\chi^2$  test

† t-test za nezavisne uzorke.

Prosječna dob trudnoće u trenutku rađanja nije se statistički značajno razlikovala. U obje skupine porođaj je nastupio tijekom 39. tjedna ( $t=0,70$ ;  $P=0,24$ ). Porođajna masa ( $t=0,41$ ;  $P=0,67$ ) i ponderalni indeks ( $t=0,16$ ;  $P=0,87$ ) plodova majki s prethodnim bolničkim nadzorom bili su nešto manji, ali bez statističke značajnosti. Iako je rast fetusa trudnica s GDM-om koje su zbog toga bile hospitalizirane u Klinici 40% rjeđe ocijenjen hipertrofičnim

(16% vs. 26,6%), nije dokazana statistički značajna razlika ( $\chi^2=0,98$ ;  $P=0,32$ ). Odnos učestalosti makrosomije (33,3% vs. 18,5%) ukazuje na gotovo dvostruko veću pojavnost (1,8 puta) u skupini bolnički nekontroliranih roditelja GDM-om ( $\chi^2=1,68$ ;  $P=0,19$ ), ali statističkom obradom nije dokazana značajna razlika.

## **5. RASPRAVA**

U provedenom istraživanju učestalost pojave gestacijskog dijabetesa melitusa u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split od siječnja 2013. godine do travnja 2014. godine je iznosila 1,76%. Ako se tome doda 12 trudnica koje su tijekom trudnoće bile hospitalizirane s GDM-om, ali im kasnije nisu nađeni podaci o porođaju pa su isključene iz istraživanja, dobiva se učestalost GDM-a od 1,98%. Prema istraživanjima i procjenama Đelmiša i sur. na populaciji hrvatskih trudnica očekivana pojavnost bi trebala biti nešto veća (2-8%) (3). Relativno niska incidencija GDM-a je vjerojatno posljedica činjenice da oGTT-om nije obuhvaćena ukupna populacija trudnica koja gravitira Klinici. Točna incidencija GDM-a je nepoznata, kako spominje Hollander i suradnici (35), jer postotci variraju u više studija te mnogo ovise o ispitivanoj populaciji i kriterijima koji su korišteni u istraživanjima. King H. i Berkowitz G.S. u svojim istraživanjima su došli do zaključka da incidencija izrazito varira po etničkim skupinama i raste paralelno s porastom pretilosti u populaciji (36, 37). Najviše se GDM pojavljuje u Azijaca, kako navodi Ferrara i suradnici u svom istraživanju (38).

Prema našim rezultatima višerotke su 32% češće oboljevale od GDM-a (61,5% vs. 46%). Relacija je već od ranije prepoznata u literaturi, pa tako Đelmiš multiparitet i GDM smatra značajnim rizičnim čimbenicima makrosomije (3).

Poznato je da s životnom dobi raste vjerojatnost razvoja GDM-a. Hollander i suradnici navode dob iznad 25, odnosno 30 godina kao faktor rizika obolijevanja od GDM-a (35). U našem istraživanju prosječna životna dob trudnica s GDM-om bila je 31,5 godina, što ocjenjujemo relativno visokom vrijednosti. Izenađuje prosječna životna dob kontrolne skupine, koja je bila samo godinu danja manja (30,6 godina). Ukoliko se uzme u obzir kako smo među trudnicama s GDM našli 60% manje prvorođake (39% vs. 55%), i uz pretpostavku da višerotke rađaju prosječno u starijoj životnoj dobi od prvorođake, teško je objasniti izjednačenu životnu dob ispitivanih skupina.

Makrosomija novorođenčadi se često spominje kao jedna od najčešćih posljedica GDM-a i velik je problem radi povećane učestalosti carskih rezova i porođajnih ozljeda novorođenčadi. Hollander i suradnici navode da se pod pojam makrosomija svrstavaju plodovi porođajne mase iznad 4000g (35), iako neki autori kao granicu koriste i 4500g (39). Također spominju incidenciju rađanja makrosomne djece od 16%-29% kod roditelja s GDM-om, u odnosu na 10% kod roditelja bez GDM-a (35). U provedenom istraživanju makrosomne novorođenčadi iznad 4000g je bilo 20,8% kod majki s GDM-om, u odnosu na 13,5% kod

majki kontrolne skupine. Uzevši porođajnu masu veću od 4500g kao granicu za makrosomiju, došli smo do rezultata od 6,25% kod majki s GDM-om i 2,1% kod kontrolne skupine. Hod i Yogev opisuju važnost ultrazvučne biometrije u predikciji. Prema njihovim spoznajama učestalost makrosomne djece u neliječenih trudnica s GDM-om iznosi čak 40% (40).

U analizi ocjene fetalnog rasta koristili smo PI kao mjeru proporcionalnosti mase i duljine. Kod GDM-a dotok glukoze fetusu je veći od normalnog, što napreduje trajanjem trudnoće kada hipertrofični tip rasta postepeno i sve više dominira nad hiperplastičnim (3). Klinički značaj postaje izraženiji nakon što koncem drugog tromjesečja fetus počinje lučiti aktivnu formu svog inzulina i kada mu metabolizam postaje nalik onom u odraslih ljudi (41). Veća ponuda glukoze fetusu u uvjetima GDM-a potiče fetalnu hiperinzulinemiju i ubrzani rast, što bi trebalo rezultirati ne samo porastom tjelesne mase i veličine, već i stupnja pretilosti tj. porastom PI-a. Naši rezultati nisu usuglašeni s navedenim razmišljanjem i PI se nije značajno razlikovao među skupinama. U svom tekstu Roje i suradnici spominju kako na PI najviše utječe dob trudnoće (13). Objašnjenje rezultata ovog istraživanja dijelom možemo tumačiti kroz značajno manju dob trudnoće u trenutku rađanja trudnoća kompliciranih s GDM-om. U terminskim porođajima prije navršenog 40. tjedna rodilo je čak 72,9% trudnica s GDM-om, znatno više nego u kontrolnoj skupini (53,1%). Uzevši u obzir i da je 84% svih žena s GDM-om bilo hospitalizirano te adekvatno antenatalno praćeno i liječeno u Klinici, možemo pretpostaviti da je fiziološka prosječna vrijednost PI-a rezultat dobrog nadzora trudnica s GDM-om i pravovremenog induciranja poroda.

Primjena Prepidil gela je u Klinici standardni način indukcije porođaja kod nezrelog lokalnog nalaza i niskog Bishop-ovog indeksa. U GDM skupini se koristio u 10,4% porođaja, gotovo pet puta češće nego u kontroli. Većina autora kod GDM-a preporučuje indukciju porođaja s navršenih 38 tjedana trudnoće, i svakako prije termina (3). Veća učestalost indukcije porođaja u trudnica s GDM-om vjerojatno je razlog češće primjene prostaglandinskih preparata.

U splitskoj populaciji carskim rezom je porođeno 37,5% trudnica s GDM-om, gotovo 50% više nego u kontrolnoj skupini. Prema Hollanderu i suradnicima carski rez je jedna od najvažnijih komplikacija trudnoća s GDM-om (35). Conway ističe kako GDM sam po sebi nije indikacija za carski rez te da je indukcija prije 38. tjedna opravdana isključivo uz prisutne znakove fetalne patnje. Nalazi povećan morbiditet u vaginalnim porođajima i kod carskog reza u skupini trudnica s GDM-om (42). Poznato je da veći broj indukcija, pogotovo uz

nepovoljan lokalni nalaz, prati i veća učestalost carskog reza (43). Nesporna je i povezanost carskog reza s makrosomijom (35). U našem istraživanju udio makrosomne djece nije uz GDM-a bio značajno veći, bez obzira ne graničnu vrijednost u definiranju (iznad 4000g ili 4500g). Ostaje zaključak da je indukcija porođaja temeljni razlog povećane učestalosti carskog reza uz GDM. Tome u prilog govori i činjenica kako je vjerojatnost carskog reza veća u prvorotki, a u ispitivanoj populaciji našeg istraživanja dominiraju višerotke. Tim više što razlika učestalosti porođaja nakon carskog reza među višeratkama ispitivane i kontrolne skupine nije dokazana.

Makrosomni fetusi imaju veću šansu za intrauterinu smrt, hipoksiju ili fetalnu patnju, kako navode Tenebaum- Gavish i Hod (44). Hajj i suradnici opisuju kako povećane vrijednosti inzulina i duga izloženost glukozi kod GDM-a povećavaju učestalost abnormalnog fetalnog rasta, fetalne patnje, hipoksije ili mrtvorodenosti (45). Hartling i suradnici u svom radu o probiru i dijagnosticiranju GDM-a ukazuju na različite opasnosti tijekom poroda i u kasnijem životu (46). U našem istraživanju mekonijaska plodova voda, kao jedan od znakova moguće fetalne patnje, je bila prisutna u tri puta manje porođaja s GDM-om nego u kontroli (5,25% vs. 16,6%). Rezultat je naizgled paradoksalan, ali relativno lako objašnjiv. Velika većina porođaja uz GDM realizirana je prije termina, suprotno nego u kontrolnoj skupini. Time je smanjena i šansa pojave mekonija u plodovoj vodi. Evidentno je da ranije i češće indukcije porođaja kod GDM-a u cilju prevencije ubrzanog fetalnog rasta imaju dodatne dobre strane (manja učestalost mekonijske plodove vode), ali i medicinsku cijenu (npr. veći udio carskog reza).

Rodilje s GDM-om su statistički značajno češće rađale mušku djecu (61:35 vs. 37:59). Nismo naišli na slične podatke u dostupnoj literaturi, niti možemo na logičan ili razuman način pokušati objasniti ovaj rezultat.

Interesantno je da su trudnice s GDM-om u samo 4,2% slučajeva izabrale porod uz partnera, što je tri puta rjeđe nego u kontrolnoj skupini (15,6%). Istina je da u ispitivanoj skupini dominiraju višerotke, koje i inače rjeđe od prvorotki dolaze na porođaj s parterom. Međutim razlika je prevelika da bi se mogla objasniti na ovaj način. Prema dostupnoj literaturi navedena relacija nije do sada istraživana, pa usporedba nije moguća. Za pretpostaviti je da su ranije hospitalizacije, uz bolju educiranost i prethodno upoznavanje osoblja, umanjili „strah od nepoznatog“ i utjecali na osjećaj sigurnosti i povjerenje trudnica sa

GDM-om prema osoblju i ustanovi u kojoj će roditi. Moguće je da su u tim okolnostima partnerovu prisutnost češće smatrale nepotrebnom.

Cjelokupna literatura i rezultati ovog istraživanja prepoznaju GDM kao stanje povećanog rizika. oGTT test je jednostavan, jeftin, neškodljiv, ponovljiv i objektivan. Iako mu granične vrijednosti još nisu u potpunosti usuglašene, nesporno je da oGTT test predstavlja zlatni standard procjene metaboličke prilagodbe trudnice. Razlike među ponuđenim standardima graničnih vrijednosti su relativno male i balansiraju u ravnoteži veće osjetljivosti ili specifičnosti. Poznavanje dinamike fetalnog rasta, temeljnih metaboličkih relacija, dinamike lučenja i djelovanje HPL-a te utjecaj načina prehrane na fiziologiju i patofiziologiju trudnoće, opravdava provođenje oGTT testa u svih trudnica i to optimalno između 24. i 26. tjedna. Ranije provođenje testa se iznimno preporuča u rizičnim trudnoćama (sindrom policističnih ovarija, pretilost, nepovoljan omjer opsega struka i bokova, više od 30 godina) i u trudnica s opterećenom anamnezom (GDM u ranijoj trudnoći, šećerna bolest bližih članova obitelji, prethodno mrtvorodeno dijete, prethodno makrosomno ili hipertrofično dijete, prethodni spontani pobačaj(i), prethodni prijevremeni porođaj, glikozurija u ranoj trudnoći). Protokoli daljnjeg praćenja i liječenja trudnica s GDM-om, kao i protokoli vremena i načina porođaja su dobro razrađeni i s manjim varijacijama prihvaćeni u literaturi i kliničkoj praksi. Saznanje kako mogući problemi ne prestaju trenutkom porođaja već plod prate kroz cijeli život, a trudnici signaliziraju moguć nastup dijabetesa tip 2, GDM postavljaju na još značajnije mjesto u promišljanju o trudnoći, antenatalnoj zaštiti i zdravlju uopće.

## **6. ZAKLJUČAK**



Analizirajući učestalost, način i čimbenike rađanja 96 novorođenčadi roditelja s gestacijskim dijabetesom melitusom rođenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od siječnja 2013. do travnja 2014. godine, došli smo do sljedećih zaključaka:

- Učestalost rađanja novorođenčadi roditelja s GDM-om u Klinici je 1,76%.
- Prosječna životna dob roditelja s GDM-om je 31,5 godina.
- Rodilje s GDM-om su u 61,5% slučajeva bile višerotke, statistički značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu (46%).
- Carskim rezom je rodilo 37,5% roditelja s GDM-om, što se pokazalo statistički značajnom razlikom u odnosu na kontrolnu skupinu (25%).
- Prepidil gel je korišten u statistički značajno više poroda trudnica s GDM-om (10,4%), nego u kontrolnoj skupini (2,16%).
- Pratnja pri porodu je bila prisutna u 4,2% poroda trudnica s GDM-om, što je statistički značajno manje u odnosu na kontrolnu skupinu (15,6%).
- U periodu od navršenog 37. do navršenog 39. tjedna trudnoće rodilo je 72,9% trudnica s GDM-om, što je statistički značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu (53,1%).
- Statistički značajno manje trudnica s GDM-om je rađalo iza 40. tjedna trudnoće.
- Trudnice s GDM-om su rađale statistički značajno više muške djece (61:35).
- Mekonijska plodova voda je bila prisutna kod manje novorođenčadi majki s GDM-om (5,2%), što je statistički značajna razlika od kontrolne skupine (16,6%).
- Prosječna masa novorođenčadi majki s GDM-om nije bila statistički značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Ponderalni indeks novorođenčadi majki s GDM-om nije bio statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Nije rođeno statistički značajno više makrosomne novorođenčadi majki s GDM-om u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Gestacijska hipertenzija je zabilježena u 7,3% trudnica s GDM-om, što je manje od kontrolne skupine (10,4%).
- Trudnice s GDM-om su u sklopu antenatalnog praćenja najčešće bile hospitalizirane u Klinici dva ili tri puta.
- Prosječna dob prve hospitalizacije trudnica s GDM-om u Klinici je bila u 28,4 tjednu.

## **7. LITERATURA**

1. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice- prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;63-7.
2. Desoye G, Hahn T. Placenta i dijabetes. U: Đelmiš J, i suradnici, urednik. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias, 2002;45-9.
3. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;367-73.
4. Jukić S, Dražančić A. Posteljica. U: Dražančić A, i suradnici, urednik. Porodništvo. 2.izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1999;77-81.
5. Cararach V, Carmona F . Macrosomia: etiology and pathogenesis. U: Kurjak A, urednik. Textbook of perinatal medicine. London: The Parthenon Publishing Group, 1998;1281–1289.
6. Bljajić D. Fetalni rast. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici, urednici. Porodništvo. Zagreb; Medicinska naklada, 2009:101-5.
7. Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice i rast fetusa. U: Dražančić A, i suradnici, urednik. Porodništvo. 2.izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1999;120-33.
8. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast. U: Kurjak A, i suradnici, urednik. Ginekologija i perinatologija. 3. izdanje. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003;66-106.
9. Kurjak A, Zmijanac J. Liječenje zastoja u rastu fetusa. U: Kurjak A, urednik. Fetus kao pacijent. Zagreb: Naprijed, 1991;262-71.
10. Voxman EG, Tran S, Wing DA. Low amniotic fluid index as a predictor of adverse perinatal outcome. Journal of Perinatology 2002;22(4):282-5.
11. Šegregur J. The effect on fetal growth of body mass index and gestational weight gain of pregnant women with gestational diabetes. Gynaecol Perinatol 2009;18(3):118-22.
12. Dražančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. Gynaecol Perinatol 2009;18(1):1-12.

13. Roje D, Banovic I, Tadin I, Vucinovic M, Capkun V, Barisic A, i sur. Gestational age- the most important factor of neonatal ponderal index. *Yonsei Med J* 2004;45(2):273-80.
14. Kurjak A. Zastoj u rastu fetusa. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici, urednici. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;351-7.
15. Roje D, Meštrović Z, Vulić M. Perinatalni ishod u pretilih žena. *Gynaecol Perinatol* 2011;20(2):28-32.
16. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac, i suradnici, urednik. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008;1244-8.
17. Hrštic I, Ostojić R. Metabolički sindrom. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i suradnici. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;87-95.
18. Đelmiš J. Gestacijski dijabetes. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i suradnici. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;325-32.
19. Burt RL, Davidson IWF. Insulin half-life and utilization in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43(2):161.
20. Freinkel N. Effects of the conceptus on maternal metabolism during pregnancy. In: *On the nature and treatment of diabetes*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1965:679.
21. Spellacy WN. Carbohydrate metabolism in male infertility and female fertility control patients. *Fertil Steril* 1976;27(2):1132.
22. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2015. *Diabetologia* 2015;16(1):25-9.
23. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gyne Perinatol* 2010;19(2):86-9.
24. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Thornburg KL, Kajantie E, Eriksson JG. Foetal and childhood growth and asthma in adult life. *Acta Paediatr* 2013;102(7):732-8.
25. Roje D, Vučinović Z. Changes in insulin resistance throughout pregnancy: perfect timing of mother's nature trick. *Mediterr J Nutr Metab* 2011;4(2):153–154.

26. Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):819-25.
27. Haberg SE, Stigum H, London SJ, Nystad W, Nafstad P. Maternal obesity in pregnancy and respiratory health in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(4):352-62.
28. Horvat B. Prehrana dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, i suradnici, urednik. *Dijabetes u trudnoći*. Zagreb: Medias, 2002;119-27.
29. Đelmiš J. Hrvatski model zdravstvene zaštite žena, trudnica sa šećernom bolešću. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i suradnici. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;340-6.
30. Bharti K, Yashdeep G, Rajiv S, Sanjay K. Use of Oral Anti-Diabetic Agents in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *North Am J Med Sci* 2015;7(2):6-12.
31. Carroll DG, Kelley KW. Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes. *Pharmacy Practice* 2014;12(4):528.
32. Dumić M, Špehar Uroić A. Djeca majki s dijabetesom. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, i suradnici. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;390-402.
33. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, i suradnici. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes* 2008;32(2):550–7.
34. Roje D, Tadin I, Marušić J, i suradnici. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu: Opravdanost razvijanja vlastitih referentnih vrijednosti za ocjenjivanje fetalnog rasta. *Gynecol Perinatol* 2005;14(2):66-74.
35. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(2):125-36.
36. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes care* 1998;21(2):B9-B13.

37. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135(2):965-73.
38. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002;25(9):1625-30.
39. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, et al. Macrosomia- Maternal Characteristics and Infant Complications. *Obstet Gynecol* 1985;66(2):158-161.
40. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar?. *Diabetes Care* 2007;30(12):180-6.
41. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30(12):120-6.
42. Conway DL. Obstetric management in gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(12):175-9.
43. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(12):251-60.
44. Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Impact of maternal obesity on fetal health. *Fetal Diagn Ther* 2013;34(1):1-7.
45. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction* 2014;148(6).
46. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess* 2012;210:1-327.

## **8. SAŽETAK**

**Ustroj istraživanja:** Retrospektivno istraživanje.

**Mjesto istraživanja:** Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split.

**Sudionici:** Sve trudnice s gestacijskim dijabetesom melitusom (GDM), koje su rodile od siječnja 2013. do travnja 2014. godine, uključujući i one dijagnosticirane 2012. godine, koje su rodile 2013. godine. Iz istraživanja su isključene sve višeplođove trudnoće, mrtvorodena i malformirana novorođenčad, te one žene koje su bile hospitalizirane, ali nisu rodile u Klinici.

**Glavne mjere ishoda:** Ispitali smo učestalost i čimbenike rađanja trudnica s GDM-om u Klinici i to: povezanost pariteta i životne dobi majki, načina rađanja, osnovna antropometrijska obilježja novorođenčadi, dob trudnoće, pojavnost mekonijske plodove vode, učestalost carskog reza i indukcije porođaja Prepidil gelom te prisutnost osobe u pratnji na porođaju.

**Rezultati:** U Klinici je analizirano 96 trudnoća i porođaja s GDM što čini 1,76% svih porođaja. Višerotke su češće oboljevale od GDM-a ( $\chi^2=4,71$ ;  $P=0,03$ ). Trudnice s GDM-om su statistički češće ( $\chi^2=12,01$ ;  $P=0,0005$ ) rađale mušku djecu. Porođajna masa, duljina i ponderalni indeks nisu bili statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu skupinu. Makrosomna novorođenčad ( $>4000\text{g}$ ) su se rađala češće uz GDM, ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2=1,79$ ;  $P=0,25$ ). U periodu od 37. do 39. tjedna trudnoće rodilo je 72,9% trudnica s GDM-om, značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu ( $\chi^2=8,07$ ;  $P=0,0045$ ). Carskim rezom je rodilo 37,5% roditelja s GDM-om, za 50% više nego u kontroli ( $\chi^2=3,78$ ;  $P=0,04$ ). Indukcija porođaja Prepidil gelom je kod GDM-a korištena pet puta češće (10,4% : 2,2%). Partner na porođaju je bio prisutan značajno rjeđe u trudnica s GDM-om (4,2% : 15,6%) ( $\chi^2=7,1$ ;  $P=0,008$ ). Mekonijska plodova voda je evidentirana rjeđe uz GDM (5,2% : 16,6%) ( $\chi^2=6,47$ ;  $P=0,01$ ).

**Zaključak:** GDM predstavlja značajan čimbenik perinatalnog ishoda. Saznanje kako mogući problemi ne prestaju trenutkom porođaja već plod prate kroz cijeli život, a trudnici signaliziraju moguć nastup dijabetesa tip 2, postavljaju ga na još značajnije mjesto u promišljanju o trudnoći, antenatalnoj zaštiti i zdravlju uopće.



## **9. SUMMARY**

## **PREGNANCY AND DELIVERY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT**

**Study design:** Retrospective study.

**Study location:** Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Split.

**Participants:** Study included parturient woman with gestational diabetes mellitus (GDM) who delivered newborns between January 2013. and April 2014., including ones diagnosed in 2012. who delivered in 2013.. Multiple pregnancies, stillbirths and newborns with malformations were excluded, and women who were hospitalised at the Clinic but didn't delivered at the Clinic.

**Main outcome measures:** We examined the frequency and factors of birth of the newborns who's mothers had GDM at the Clinic: maternal parity, mother's age, mode of birth of newborns who's mothers had GDM , main anthropometric characteristics, gestational age, meconium amniotic fluid, frequency of cesarean delivery, labor induced by Prepidil gel and accompaniment during labor were examined.

**Results:** At the Clinic 96 pregnancies and labors with GDM were analysed, which makes 1,76% all labours. Multiparous women had GDM more frequently ( $\chi^2=4,71$ ;  $P=0,03$ ). Women with GDM were delivering male newborns more frequently and with statistically significant difference ( $\chi^2=12,01$ ;  $P=0,0005$ ). Birth weight, length and ponderal index were not statistically different compared to control group. Macrosomic newborns ( $>4000g$ ) were born more frequently by mothers with GDM, but there wasn't statistically significant difference ( $\chi^2=1,79$ ;  $P=0,25$ ). In a period from 37. to 39. gestational week 72,9% women with GDM delivered newborns, which was statistically significant difference compared to control group ( $\chi^2=8,07$ ;  $P=0,0045$ ). Cesarean delivery was used in 37,5% women with GDM which was statistically significant difference compared to control group ( $\chi^2=3,78$ ;  $P=0,04$ ). Prepidil gel was used statistically more in labors of women with GDM (10,4%: 2,2%). Accompaniment during labor was present significantly less with women with GDM (4,2% : 15,6%) ( $\chi^2=7,1$ ;  $P=0,008$ ). Meconium amniotic fluid was recorded less frequent at women with GDM ( $\chi^2=6,47$ ;  $P=0,01$ ).

**Conclusion:** GDM presents an important risk of perinatal outcome. Knowledge that possible problems don't end with labor, that they accompany child through whole life, and that they signalize possible appearance of diabetes type 2 at pregnant women, they set it at more important place when we talk about pregnancy, antenatal protection and health at all.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Andrea Lončar**

*Datum i mjesto rođenja:* 04. travnja 1991. godine u Splitu

*Adresa i mjesto stanovanja:* Trenkova 8, 21000 Split

*Broj telefona:* +385 91 1766882

*Elektronska pošta:* andrea\_loncar@yahoo.com

*Obrazovanje:*

1997.-2005. pohađala Osnovnu školu „Kamen-Šine“ u Splitu.

2005.-2009. pohađala Zdravstvenu školu Split, smjer farmaceutski tehničar.

2009. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine.

2015. izradila diplomski rad na temu: „Trudnoća i porođaj uz gestacijski dijabetes melitus u Kliničkom bolničkom centru Split” pod mentorstvom prof.prim.dr.sc. Damira Roje.

*Kongres:*

2009. godine: šesta ISABS konferencija (Human Genome Project Based Applications in Forensic Science, Anthropology and Individualized Medicine)

2014. godine: tečaj trajne edukacije „Hitna stanja u ORL“

*Vještine:*

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, a pasivno talijanskim i španjolskim jezikom.

